

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Π.Σ.Ε. ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Π.Σ.Ε. ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ  
18/08/02  
2389

9

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

### ΘΕΜΑ :

<<Μελέτη της διαφοράς διεγερσιμότητας μεταξύ CA1  
κυττάρων ραχιαίου και κοιλιακού ιππόκαμπου αρουραίου με τη  
χρήση προχωρημένων μεθόδων ανάλυσης σήματος>>

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Ευτυχία Κ. Ασπροδίνη  
Επίκουρος Καθηγήτρια

ΕΚΠΟΝΗΣΗ : ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΣ

Λάρισα Ιούλιος 2002

9 / 2002



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ**  
**ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»**

Αριθ. Εισ.: 1550/1

Ημερ. Εισ.: 3-2-2003

Δωρεά:

Ταξιθετικός Κωδικός: ΠΤ-ΠΣΕ-ΙΒ

2002

ΒΑΙ

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η προσέγγιση της κτίσης «δι' εαυτήν» αντιστοιχεί στην παράχρηση των φυσικών της λόγων και στην κατάχρηση του φυσικού της δυναμικού.

Η επιστήμη, όπως αναπτύχθηκε από τον 17<sup>ο</sup> αιώνα και εξής, επέλεξε ως αποτελεσματικότερο τρόπο προσέγγισης του κόσμου την μελέτη του μηχανισμού των κινήσεων. Αυτή όμως η λειτουργική μέθοδος όταν εφαρμοστεί σε διάφορους γνωστικούς τομείς και όταν εξαχθούν οι έσχατες συνέπειες της, αφαιρεί από τον κόσμο τις σημασίες και τους σκοπούς. Οι εκδηλώσεις του ανθρώπινου βίου καταλήγουν να ερμηνεύονται με βάση τους μηχανισμούς της αυτοσυντήρησης με τους οποίους επιδιώκεται η ηδονή και η ισχύς. Η αισθητή κτίση δεν εκλαμβάνεται ως αιτιατό που παρέχει την εισαγωγική οδό προς την υπέρτατη αιτία, αλλά αναβιβάζεται η ίδια στο ύψος της αιτίας του παντός.

Οι θετικές επιστήμες εμμένουν, εξαιτίας του κατακερματισμού τους στην αποσπασματική θεώρηση του κόσμου. Είναι χαρακτηριστικό ότι η Νευροφυσιολογία έχει σχεδόν εξαλείψει από το γνωστικό της αντικείμενο τα ψυχικά φαινόμενα ως αυτοτελείς λειτουργίες, δηλαδή ανεξάρτητες από εκείνες του νευρικού ιστού.

Ο κατακερματισμός αυτός της επιστήμης αντανakλάται στη σημερινή κοινωνική πραγματικότητα, καλλιεργώντας ένα πλήθος αντιθέσεων στον τρόπο σύλληψης της ζωής και δράσης μέσα στην καθημερινή πρακτική της. Ανισορροπία υφίσταται και μεταξύ των ίδιων των ψυχικών δυνάμεων, καθώς τα κοινωνικά και πολιτιστικά πρότυπα προωθούν άλλοτε την αυτονομημένη λογική στην τεχνολογική ανάπτυξη και άλλοτε τη μονομερή πλήρωση των ψυχικών αναγκών μέσα από ολοκληρωτικά αισθητικές, συναισθηματικές ή ηδονικές απολαύσεις.

Σε αντίθεση προς τις υπόλοιπες επιστήμες, που μεταθέτουν στο μέλλον τη συγκρότηση μιας κατοχυρωμένης ερμηνευτικής πάνω στα διαχρονικά οντολογικά ερωτήματα, η ορθόδοξη πατερική θεολογία υπερβαίνει τον οντολογικό δυϊσμό ψυχής – σώματος, ορατού – ιδεατού κόσμου που επικρατούσε στην αρχαία ελληνική σκέψη και οριοθετεί με συναρπαστικό τρόπο την οντολογία του ανθρώπου και την ενοποιημένη θεώρηση ψυχής – σώματος.



Η ψυχή συγκροτείται από νου, λόγο και αίσθηση ως αλληλοπεριχωρούμενα μέρη, και οι δυνάμεις αυτές σημαίνονται, άλλοτε ως κατ' ουσία μέρη και άλλοτε ως κατ' ενέργεια δυνάμεις. Η εισαγωγή της δυναμικής των τριών αυτών κύριων ψυχικών ενεργειών προβλήθηκε ως η νέα θεώρηση απέναντι στη στατική αντίληψη για το τριμερές της ψυχής (λογιστικό, θυμοειδές, επιθυμητικό) κατά την πλατωνική σκέψη.

Ο λόγος είναι το όργανο της λογικής δύναμης. Η λογική δύναμη χρησιμοποιεί τον εγκέφαλο ως όργανο ικανό να αποτυπώνει την εσωτερική κίνηση του λόγου μέσα από την νευροφυσιολογική λειτουργία των ενσυνειδητών σκέψεων ή για την παραγωγή του προφορικού και γραπτού λόγου μέσω των αντίστοιχων εγκεφαλικών κέντρων.

Η λογική είναι δυνατόν να εκμηδενίσει την ενέργεια κάποιου συναισθήματος και γενικότερα να διαμορφώσει τον συναισθηματικό μας κόσμο σύμφωνα με τις επιταγές της.

Αλλά και η εσωτερική αίσθηση μπορεί αντίστροφα να κατακυριεύσει τον λόγο σύμφωνα με τις επιθυμίες της. Στην καθημερινότητα η ισορροπία μας εξαρτάται σχεδόν πάντοτε από τη συνεχή και πολύμορφη αλληλεπίδραση των δύο αυτών δυνάμεων της αίσθησης και του λόγου.

Η εκλέπτυνση των ψυχικών αισθητηρίων που πραγματώνεται με την πνευματική άσκηση, μέσα από τον διακριτικό περιορισμό των εξωτερικών μηνυμάτων στις αισθήσεις, οδηγεί βαθμιαία στην επίγνωση ακόμη μιας ψυχικής δύναμης εκείνης του Νοός. Παρόλο που και αυτός είναι αλληλοπεριχωρούμενος με τον λόγο και την αίσθηση λειτουργικό μέρος της ψυχής αποτελεί την μόνη εννοιακή της δύναμη. Ο νους κινείται ταχύτατα σε ένα μετά-λογικό χώρο αν και η λειτουργία του, η νόηση, μπορεί να εκφραστεί με λόγους. Στην καθαρή μορφή της η νόηση είναι εσωτερική όραση η οποία υπέρκειται της αναγκαιότητας μιας διαλογικής διεργασίας. Όταν εντείνουμε την προσοχή μας στις σκέψεις ή σε κάποιο ορατό αντικείμενο, τότε ο νους ενεργεί πλησίον της λογικής ή της αισθήσεως αντίστοιχα.

Ο παραμερισμός όμως κάθε σκέψης ή εξωτερικού αισθήματος προάγει τον νου στη φυσική «εποπτική» του θέσης. Η φαντασία είναι ιδιαίτερη ενέργεια της κατ' ουσίαν αισθήσεως και λειτουργεί μεταξύ νοός και αίσθησης.

Από την άλλη πλευρά η διάνοια είναι μια ξέχωρη ενέργεια του νοός που ενεργεί μεταξύ νοός και λόγου. Η διάνοια μπορεί να ορισθεί ως «φαντασία του λόγου».

Άλλοτε η αίσθηση ως φορέας πλούτου συναισθημάτων ( τέχνη και πολιτισμός ), άλλοτε ο λόγος ως φορέας επιστημονικών γνώσεων , και άλλοτε ο νους ως φορέας της θρησκευτικής αναζήτησης ή γεννήτορας φιλοσοφικών ιδεών κινούν εσωτερικά και ανεπαίσθητα την ιστορία , χωρίς να γνωρίζουμε με ακρίβεια κάτι για τη λειτουργία τους , ή αυτής του εγκεφάλου , του οργάνου δηλαδή , μέσω του οποίου κυρίως εκφράζονται.

Αλλά πώς αναπτύχθηκε ο εγκέφαλος ; Το πιο πρωτόγονο κομμάτι του εγκεφάλου είναι το εγκεφαλικό στέλεχος , το οποίο αποτελεί την προέκταση του νωτιαίου μυελού μέσα στο κρανίο. Αυτός ο πρώτος εγκέφαλος ρυθμίζει βασικές ζωτικές λειτουργίες όπως την αναπνοή , και ελέγχει στερεότυπες αντιδράσεις και κινήσεις. Από αυτή την πρωτόγονη ρίζα ξεπήδησαν τα συγκινησιακά κέντρα και εκατομμύρια χρόνια αργότερα από αυτές τις δομές αναπτύχθηκε ο σκεπτόμενος εγκέφαλος ή νεοφλοιός.

Συνεπώς ο συγκινησιακός μας εγκέφαλος υπήρχε πολύ πριν υπάρξει ο λογικός , η δε αρχαιότερη ρίζα της συγκινησιακής μας ζωής εντοπίζεται στην αίσθηση της όσφρησης δηλαδή στον οσφρητικό λοβό.

Με την εμφάνιση των πρώτων θηλαστικών προστέθηκαν νέα ουσιώδη στρώματα του συγκινησιακού εγκεφάλου. Αυτά περιέκλειαν το εγκεφαλικό στέλεχος εν είδει δαχτυλιδιού που ονομάστηκε μεταιχμιακό σύστημα ( ή limbic system , από τη λατινική λέξη limbus που σημαίνει δαχτυλίδι ).

Όταν βρισκόμαστε υπό την επήρεια σφοδρής επιθυμίας ή μανίας , είμαστε τρελοί από έρωτα ή παλαβωμένοι από φόβο είμαστε στο έλεος του μεταιχμιακού συστήματος.

Καθώς εξελισσόταν το μεταιχμιακό σύστημα τελειοποίησε δυο ισχυρά εργαλεία : την μάθηση και την μνήμη. Αυτές οι επαναστατικές καινοτομίες επέτρεπαν στο ζώο να είναι πολύ εξυπνότερο στις επιλογές που έκανε σε σχέση με την επιβίωση του.

Μέρος αυτής της μεταιχμιακής δομής αποτελεί και ο υπόκαμπος, μια ανατομική περιοχή που ασχολείται περισσότερο με την καταγραφή και την επεξήγηση αντιληπτικών σχημάτων (κυρίως του ραχιαίου τμήματος) παρά με συναισθηματικές αντιδράσεις.

Η βασική συμβολή του υπόκαμπου είναι η παροχή μιας ισχυρής μνήμης του περιβάλλοντος που είναι ζωτικής σημασίας για την ερμηνεία του συναισθήματος. Εν τούτοις ενώ ο ραχιαίος υπόκαμπος θυμάται τα ξερά γεγονότα η αμυγδαλή συνεπικουρούμενη πιθανώς από το κοιλιακό τμήμα του υπόκαμπου με το οποίο διασυνδέεται, συγκρατεί τη συγκινησιακή γεύση αυτών των γεγονότων. Ωστε ο νευροψυχίατρος J. Ledoux να λέει: «Ο υπόκαμπος είναι ζωτικής σημασίας στο να αναγνωρίσει ότι το πρόσωπο αυτό είναι της ξαδέρφης σου, αλλά η αμυγδαλή είναι εκείνη που προσθέτει το στοιχείο ότι την ξαδέρφη αυτή δεν την χωνεύεις». Τελικά στην μνήμη η αμυγδαλή και ο υπόκαμπος πάνε χέρι – χέρι.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω στην Επίκουρο Καθηγήτρια κ. Ασπροδίνη και στο σύζυγό της Μηχανολόγο – Ηλεκτρολόγο κ. Θ. Κυλινδρή για την πολύτιμη βοήθεια τους στην περάτωση της παρούσης εργασίας.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Abstract	1
1 Εισαγωγή	2
1.1 Ο Ιππόκαμπος	3
1.2 Ιπποκάμπειες διασυνδέσεις	9
1.3 Βιοχημεία και Ιππόκαμπος	13
1.4 Κύκλωμα Papez	16
1.5 Ιππόκαμπος και μνήμη-μάθηση	17
1.6 Ιππόκαμπος και επιληψία	20
1.7 Ιππόκαμπος και LTP	24
1.8 Ιππόκαμπος και αναστολή (GABA)	27
2. Μέθοδος	30
2.1 Τεχνικές επεξεργασίας τυχαίου σήματος και στατιστικής ανάλυσης	37
3. Αποτελέσματα	40
4. Συζήτηση	68
Βιβλιογραφία	70

## ABSTRACT

The septal and temporal pole of the rat hippocampus appear to differ markedly in their anatomical and neurochemical organization.

It is well established both in vivo and in vitro that neurons in temporal slices of the hippocampus, are more excitable, and more prone to epileptiform activity than neurons in septal slices.

At the present study intracellular current clamp recordings were made from pyramidal neurons of the CA1 region of both septal and temporal slices of the hippocampus.

With the use of parameters in the space of time and frequency and after statistical analysis the following differences between septal and temporal slices were established :

They differ on :

1. their waveforms
2. the total power of discharges and thus in the excitability.
3. the  $\lambda$  parameter ( poisson distribution) of the values of interspike intervals and thus in the excitability. ( the duration of the action potentials is larger of the temporal slices).

These findings not only come in agreement with previous studies, over the functional differences between septal and temporal hippocampal slices, but they seem to verify the hypothesis that the differentiation is due to the intrinsic membrane properties.



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο υπόκαμπος είναι μια δομή του αρχιφλοιού στον εγκέφαλο με ανατομικές βιοχημικές και συμπεριφορικές διαφορές κατά μήκος του διαμήκη ραχιαίο – κοιλιακού άξονα του. Υποστηρίχθηκε ότι παίζει ένα σπουδαίο ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση ( 19 , 20 , 36 , 41 ) αλλά και στη επιληπτογένεση. Ο υπόκαμπος είναι από τις πιο ευαίσθητες περιοχές στην επιληπτική δραστηριότητα. (76)

Αρκετές μελέτες *in vivo* και *in vitro* δείχνουν ότι υφίσταται διαφορά σε αυτήν την δραστηριότητα , κατά μήκος του ραχιαίο – κοιλιακού άξονα του υπόκαμπου. Το κοιλιακό τμήμα ( ventral ή temporal ) φαίνεται να είναι πιο επιρρεπές σε επιληπτοειδούς μορφής εκφορτίσεις από ό,τι το ραχιαίο τμήμα του ( dorsal ή septal ) [ 79 , 80 , 81 , 82 , 68 , 83 ]. Αρκετοί παράγοντες φαίνεται ότι συμβάλλουν σε αυτή τη διαφοροποίηση στα δυο τμήματα του υπόκαμπου όπως : Δυσαναστολή ( λόγω μειωμένης GABAεργικής αναστολής ) στο κοιλιακό τμήμα [ 75 ] ή αυξημένα επίπεδα  $K^+$  που αυξάνουν την διεγερσιμότητα της περιοχής αυτής. (73 , 74 , 79 , 80 ) ή μια σημαντική αύξηση των NMDA υποδοχέων ( AMPA ) εφόσον LTP και επιληπτογένεση μπορούν να μοιράζονται μερικούς κοινούς μηχανισμούς. ( 77 , 78 , 41 )

Από ότι γνωρίζουμε όμως όλες οι μέχρι τώρα μελέτες , διαπίστωσης της διαφοράς , στις επιληπτοειδούς μορφής εκφορτίσεις στα δυο τμήματα του υπόκαμπου , βασίστηκαν σε προκλήσεις ηλεκτρικής διέγερσης , κυρίως στις παράπλευρες ίνες του Schaffer , και σε λήψη των νευρωνικών αποκρίσεων με ενδοκυττάρια καταγραφή στα CA1 κύτταρα. Επειδή όμως είναι πολύ πιθανό οι εκφορτίσεις αυτές να βασίζονται σε μη συναπτικούς μηχανισμούς ( 69 , 70 , 71 , 72 ) αλλά σε ενδογενείς ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης , με αυτήν την μελέτη επιχειρήθηκε ακριβώς αυτή η διασάφηση.

Πραγματοποιήθηκε προς τούτο ενδοκυττάρια διέγερση και καταγραφή ταυτόχρονα , με τη μέθοδο καθήλωσης ρεύματος. Με αυτόν τον τρόπο επιχειρείται να διαλευκανθούν διαφορές στη διεγερσιμότητα του κοιλιακού και ραχιαίου υπόκαμπου που αφορούν σε εγγενείς ( *intrinsic* ) , διαφορετικές μεμβρανικές ιδιότητες των CA1 πυραμιδικών κυττάρων στις δυο αυτές περιοχές , έξω από κάθε συναπτική επίδραση.

## 1.1 Ο Ιππόκαμπος

Ο Ιππόκαμπος είναι μια δομή του εγκεφάλου η οποία αποτελεί μέρος του επιχέιλιου ή μεταιχμιακού συστήματος. Παρόλο που βρίσκεται υποκάτω του εγκεφαλικού φλοιού δεν είναι πράγματι μια υποφλοιώδης δομή, αλλά ένας αυτοαναδυλούμενος αρχιφλοιός πολύ πιο παλιός και περισσότερο πρωτογενής από τον περιβάλλοντα νεοφλοιό. Όπως είναι γνωστό, τα περισσότερα φαινόμενα νευρωνικής πλαστικότητας μελετήθηκαν πρωτογενώς στον υπόκαμπο, ο οποίος εξακολουθεί να παραμένει η δομή επιλογής για την μελέτη παρόμοιων φαινομένων. Φυσικά είναι μακρύς ο δρόμος για την πλήρη κατανόηση της δομής και λειτουργίας του, εν τούτοις μια πρωταρχική σκιαγράφιση του είναι δυνατή:

**Βασική Ανατομία**: Η εικόνα 1 αποτελεί σχηματική αναπαράσταση, όπου απεικονίζονται ο υπόκαμπος, η ψαλίδα και τα μαστία [βασισμένο στους Amaral και Witter, 1989] (1).

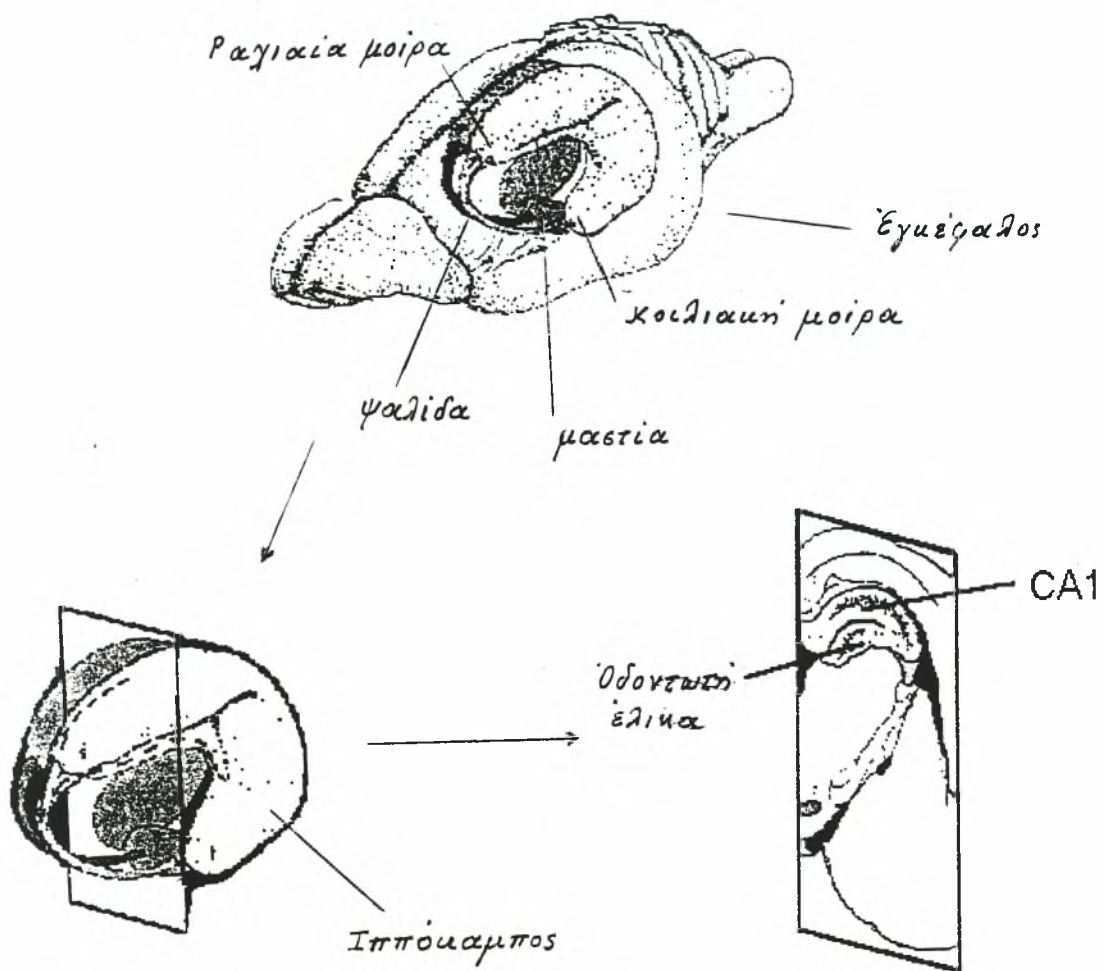
Ο υποκάμπειος σχηματισμός είναι μια αμφίπλευρη επιχέιλια δομή, η οποία αποτελείται από δυο υπό μορφή 'Cs' δομές, που συγκλίνουν στην κορυφή και εκτείνονται χωριστά στη βάση.

Το κορυφαίο τμήμα του σχηματισμού είναι γνωστό σαν ραχιαίος υπόκαμπος και λόγω της εγγύτητάς του με το διάφραγμα (septum), μια δομή στον διάμεσο εγκέφαλο, ονομάζεται διαφραγματικός πόλος [septal pole] (1).

Η διαδρομή του κάθε υποκάμπειου σχηματισμού ακολουθεί τις μεσαίες όψεις του κοιλιακού δαπέδου της πλευρικής κοιλίας, περατούμενη στο κάτω άκρο που καλείται κοιλιακός πόλος (temporal pole).

Η εσωτερική δομή του υπόκαμπου παραμένει ίδια καθ' όλο το μήκος του και αποτελείται από μια αναδυλούμενη συνέλιξη του εξελιγμένου παλαιού και περισσότερο απλού (με λιγότερα στρώματα κυττάρων), αρχιφλοιού.

Κάθετη διατομή προς τον διαμήκη άξονα (ραχιαίος – κοιλιακός) του υποκάμπειου σχηματισμού αποκαλύπτει την εσωτερική του δομή σαν δυο συναρμοσμένα 'C', το ένα ανάστροφα σε σχέση με το άλλο, καθένα με τη δικές του κύριες κυτταρικές στιβάδες.



Εικόνα 1. Εγκέφαλος αρουραίου – υπόκαμπος

Το ένα 'C' αποτελεί το κέρασ του Αμμωνίου (Cornu Ammon) γνωστό επίσης σαν κύριος υπόκαμπος (Hippocampus proper). Η κύρια κυτταρική στιβάδα του Αμμωνίου κέρατος είναι η στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων (stratum pyramidale). Το άλλο 'C' αποτελεί την οδοντωτή έλικα (dentate gyrus), της οποίας η στιβάδα των κοκκιωδών κυττάρων (stratum granulosum) είναι η κύρια στιβάδα. (εικ.3)

Παρόλο που η οδοντωτή έλικα θεωρείται συνήθως τμήμα του υπόκαμπου διαφέρει ως προς την αρχιτεκτονική των κυττάρων της, του κύριου υπόκαμπου (1, 2, 3, 4).

Ωστόσο, μερικές φορές η πύλη (hilus) της οδοντωτής έλικας, η περιοχή εσωτερικά του 'C', αποτελούμενη από κοκκιώδη κύτταρα αναφέρεται σαν CA4 περιοχή.

Τα κύτταρα της πυραμιδικής στοιβάδας χαρακτηρίζονται από την πυκνή διάταξη τους στις περιοχές CA1 – CA3, ενώ αρχίζουν και διασπείρονται προς την περιοχή CA4 όπου χαρακτηρίζονται από μια περισσότερο εκτεταμένη και αραιή διάταξη. Ως εκ τούτου οι νευροανατόμοι δεν είχαν ορίσει τις δυο αυτές περιοχές (CA1 – CA3) ως διακριτές περιοχές του υπόκαμπου.

Σαν συνέπεια, επειδή η οδοντωτή έλικα δεν αποτελεί μέρος του κυρίως υπόκαμπου, όροι όπως «υποκάμπειος σχηματισμός» χρησιμοποιούνται για να δηλώσουν το κέρασ του Αμμωνίου και την οδοντωτή έλικα από κοινού. Οι διασυνδέσεις μεταξύ των κύριων κυτταρικών στοιβάδων, δηλαδή μεταξύ της οδοντωτής έλικας και των CA περιοχών του υπόκαμπου, είναι εύκολο να διακριθούν. Έτσι ώστε ο Ramon y Cajal να μπορέσει να καθορίσει την κύρια κατεύθυνση των εισερχόμενων διασυνδέσεων ή τη συναπτική ροή του τρισυναπτικού κυκλώματος μέσω της χρώσης Colgi από το 1911 (5).

**Τρισυναπτικό κύκλωμα** : Μετά από τομή του υπόκαμπου, ως προς τον διαμήκη του άξονα (ραχιαίο – κοιλιακό), εύκολα διακρίνεται ένα σύνολο από τρία συνδεδεμένα μονοπάτια γνωστό ως τρισυναπτικό κύκλωμα ή βρόχος (4, 5, 6, 7).

Συγκεκριμένα το τρισυναπτικό αυτό κύκλωμα αποτελείται από :

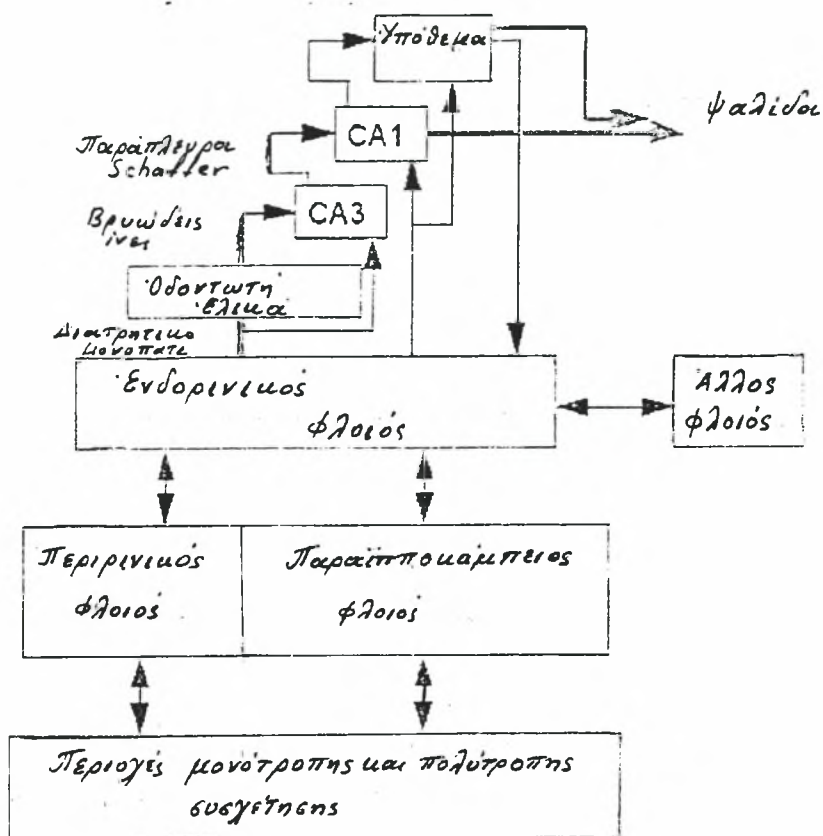
Πρώτον : Τις στιβάδες I και II ή επιφανειακές στιβάδες του ενδορινικού φλοιού που προβάλλουν στα κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας μέσω του διατρητικού μονοπατιού ( perforant path ).

Δεύτερον : Τα κοκκιώδη κύτταρα που προβάλλουν στα ευμεγέθη πυραμιδικά κύτταρα του κέρατος του Αμμωνίου , στο πεδίο CA3 , μέσω του συστήματος των βρυωδών ινών ( mossy fibers ). Τρίτον : Τα CA3 πυραμιδικά κύτταρα, που προβάλλουν σε αυτά του CA1 πεδίου , μέσω του συστήματος των παράπλευρων ινών του Schaffer ( Schaffer collatels ) ( 2 , 3 , 8 , 9 , 10 ). Με τη σειρά του το CA1 πεδίο προβάλλει έντονα στο υπόθεμα ( subiculum ) , και έτσι κλείνει το κύκλωμα καταλήγοντας πάλι στον ενδορινικό φλοιό ( εικόνα 2 α , 2 β ). Είναι σύνηθες το κέρας του Αμμωνίου να διαιρείται σε στιβάδες οι οποίες διακρίνονται καθόλο το μήκος του υποκάμπτου. ( εικόνα 3 ) :

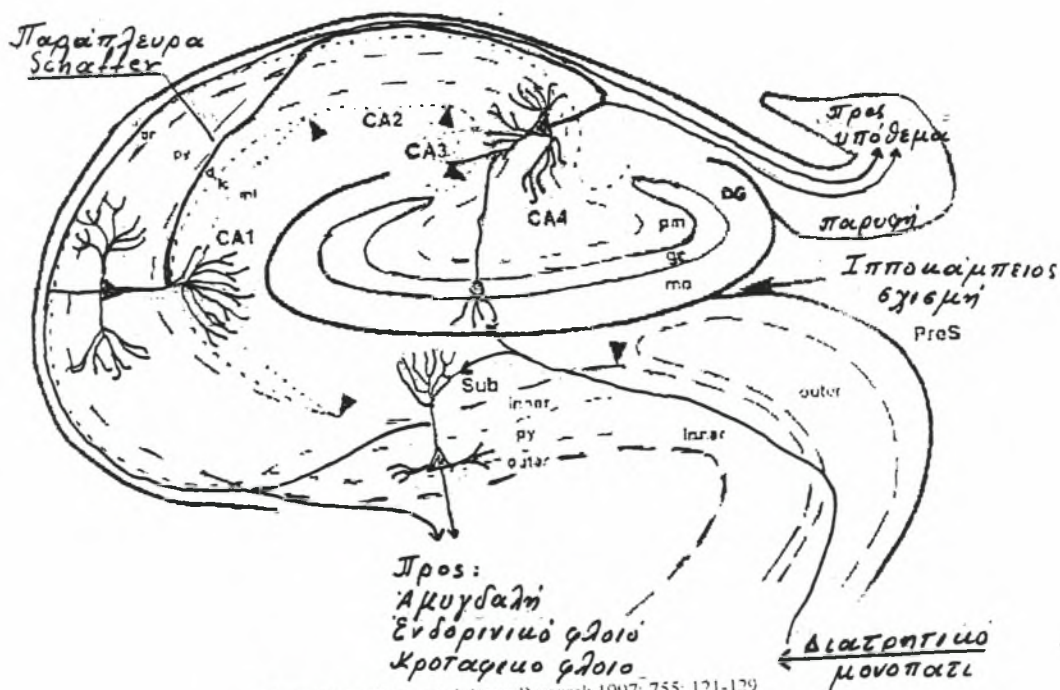
- Το επένδυμα ( ependyma )
- Ο διάυλος ( πόρος ) ( alveus ) , αποτελούμενος από τους άξονες των πυραμιδικών κυττάρων και του υποθέματος και ο οποίος συγκλίνει στην παρυφή της ψαλίδας.
- Τη στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων ( stratum oriens ) , αποτελούμενη κυρίως από τους βασικούς δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων και μερικών ενδονευρώνων.
- Την πυραμιδική στιβάδα ( stratum pyramidalis )
- Τη διαφανή στιβάδα ( stratum lucidum ) , μέσω της οποίας οι βρυώδες ίνες προβάλλουν στους δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων του CA3 πεδίου ( το οποίο δεν είναι σημαντικό στον άνθρωπο όπως στα άλλα ανθρωποειδή και δεν είναι παρόν στα πεδία CA1 και CA2 ).
- Την ακτινωτή στιβάδα ( stratum radiatum ).
- Τη βοθριώδη στιβάδα ( stratum lacunosum ) και
- Την μοριώδη στιβάδα ( stratum moleculare ).

Οι άξονες των πυραμιδικών κυττάρων των πεδίων CA3 και CA2 , οι οποίοι προβάλλουν στο πεδίο CA1 ( καλούμενοι παράπλευροι του Schaffer ) καταλήγουν κυρίως στην ακτινωτή στιβάδα , αλλά και στην στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων. ( 11 ) Οι προβολές από τον ενδορινικό φλοιό στην οδοντωτή έλικα , δηλαδή το διατρητικό μονοπάτι ( perforant path ) , ταξιδεύουν στις στιβάδες βοθριώδη και μοριώδη όπου οι ίνες τους συνάπτονται με τους κορυφαίους δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων ( 11 ).

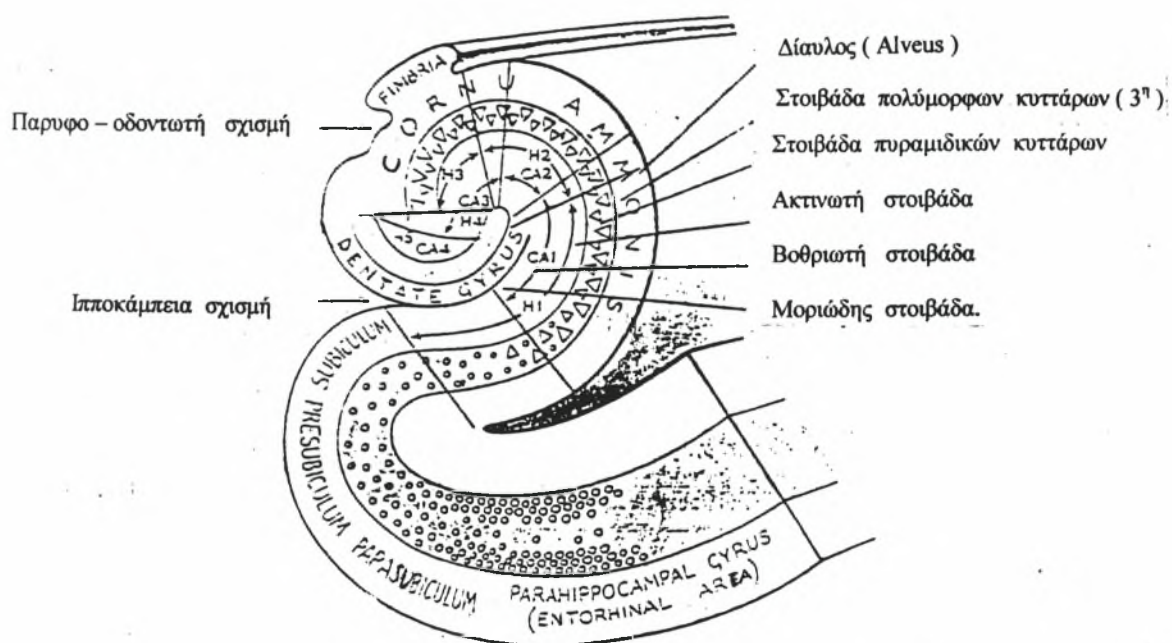




Εικόνα 2 α. Το τρισυναπτικό μονοπάτι



Εικόνα 2 β. Το τρισυναπτικό μονοπάτι



Εικόνα 3. Στοιβάδες του υποκάμπειου σχηματισμού

## 1.2 Ιπποκάμπειες διασυνδέσεις ( 11, 12 )

Ένα σπουδαίο χαρακτηριστικό του κυκλωματικού σχεδιασμού του υπόκαμπου είναι η μονοκατευθυντική φορά της συναπτικής διέγερσης. Αυτό είναι εμφανές και στο τρισυναπτικό κύκλωμα που αναφέρθηκε νωρίτερα.

Τα διάφορα πεδία , εκτός της οδοντωτής έλικας , δίδουν προβολές προς περιοχές εκτός του υποκάμπειου σχηματισμού. Έτσι τα πυραμιδικά κύτταρα του Αμμωνίου κέρατος προβάλλουν στους έξω διαφραγματικούς πυρήνες , ενώ το σύμπλεγμα του υποθέματος προβάλλει κυρίως στα μαστία , τον πρόσθιο θάλαμο και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα. Η αντίληψη για τις εξωτερικές υποκάμπειες διασυνδέσεις άλλαξε σημαντικά την παρελθούσα δεκαετία. Η αντίληψη αυτή κυριαρχείτο από την ιδέα του κυκλώματος Papez σύμφωνα με το οποίο ο υποκάμπειος σχηματισμός θεωρείται ότι λαμβάνει αισθητική πληροφορία από τον νεοφλοιό. Η πρώτη αυτή άποψη δεν ήταν μόνο απλή αλλά και ανακριβής.

Επί παραδείγματι , το υπόθεμα ( subiculum ) πιο εύκολα από τον κυρίως υπόκαμπο προβάλλει προς τα μαστία ενώ ο κυρίως υπόκαμπος δίδει απαγωγές προς το σύμπλεγμα του διαφράγματος. Ο Amaral ( 1987 ) υποστηρίζει την γενική άποψη , ότι η οδοντωτή έλικα και το κέρασ του Αμμωνίου λαμβάνει λίγες ή καθόλου προσαγωγές από τον νεοφλοιό. Αντίθετα το υπόθεμα και ο ενδορινικός φλοιός δέχονται τέτοιες προβολές από τον κροταφικό , τον μετωπιαίο και από άλλους φλοιούς. Τουναντίον όλα τα υποκάμπεια πεδία λαμβάνουν υποφλοιώδεις προσαγωγές ίνες.

Υποφλοιώδης υποκάμπειες διασυνδέσεις ( 11 , 12 ). 1) **Προσαγωγές ίνες :** υπάρχουν δύο προελεύσεις υποφλοιωδών προσαγωγών προς τον υπόκαμπο ( εικόνα 4 ) :

α) Το σύμπλεγμα του διαφράγματος ( medial septal complex ) και

β) η υπερμαστιαία περιοχή ( supramamillary ) στον οπίσθιο υποθάλαμο.

Οι προβολές και το σύμπλεγμα του διαφράγματος πορεύονται μέσω τεσσάρων οδών δηλαδή της ραχιαίας ψαλίδας , της παρυφής , της υπερμεσολόβιας οδού και μιας κοιλιακής οδού μέσω του αμυγδαλοειδούς πυρήνα.



Αυτές οι προβολές καταλήγουν σε όλα τα πεδία του υποκάμπτου, όμως οι περισσότερες κατευθύνονται στην οδοντωτή έλικα, στο πεδίο CA3, στο προϋπόθεμα, στο παραϋπόθεμα, και τον ενδορινικό φλοιό. Οι περισσότερες από αυτές τις προσαγωγές είναι χολινεργικές, υπάρχουν όμως αρκετές GABA εργικές (13).

Ο οπίσθιος υποθάλαμος παρέχει σημαντική εννεύρωση στον υποκάμπειο σχηματισμό, η οποία μέσω της ψαλίδας και μέσω μιας κοιλιακής οδού καταλήγει κυρίως στη οδοντωτή έλικα και στα πεδία CA2 και CA3 του κέρατος του Αμμωνίου. Μερικοί ενδιαμέσοι θαλαμικοί πυρήνες προβάλλουν επίσης στον υποκάμπειο σχηματισμό, ειδικά δε, στον ενδορινικό φλοιό (12).

2) **Απαγωγές ίνες**: Τα πυραμιδικά κύτταρα του CA3 πεδίου προβάλλουν αμφοτερόπλευρα στο σύμπλεγμα του διαφράγματος.

Ουσιαστικά ο υποκάμπειος σχηματισμός έχει δυο κύριες απαγωγές διασυνδέσεις:

α) Πολυσυναπτικά μονοπάτια προς τον εγκεφαλικό φλοιό και

β) Μια ισχυρή προβολή κατερχόμενη προς την έξω διαφραγματική μοίρα (lateral septal part, LS) (εικόνα 4).

Φαίνεται ότι οι απαγωγές αυτές συνδέσεις, οργανώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε διαφορετικές υποκάμπειες περιοχές να χαρτογραφούνται μεθοδικά πάνω σε υποθαλαμικά συστήματα που διαμεσολαβούν στην έκφραση διαφορετικών κατηγοριών συμπεριφορές (goal oriented behaviors). Αυτή η χαρτογράφηση χαρακτηρίζεται από μια μονοκατευθυντική υποκάμπειο - εξωδιαφραγματική προβολή και από δικατευθυντικές εξω διαφράγματο - υποθαλαμικές προβολές όλες τοπογραφικά οργανωμένες. Οι Risold & Swanson (1996) έδειξαν ότι το ραχιαίο τμήμα του υποκάμπτου προβάλλει σε μια πολύ μικρή περιοχή του LS, ενώ προοδευτικά περισσότερα κοιλιακά τμήματα του, νευρώνουν ευρύτερα τμήματα του LS. Το μεγαλύτερο τμήμα, του ραχιαίου (dorsal) CA1 - υποθέματος πεδίου, προβάλλει επιλεκτικά και μονόπλευρα στην LS ρυγχαία (rostral) περιοχή. Από εκεί οι προβολές κατευθύνονται προς τους μεσοκοιλιακούς υποθαλαμικούς πυρήνες, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την έκφραση της κοινωνικής συμπεριφοράς, όπως η σεξουαλική συμπεριφορά του θηλυκού. (επιβίωση και αναπαραγωγή).

Η κοιλιακή ( ventral ) μοίρα της CA1 – υποθέματος περιοχής προβάλλει επιλεκτικά και μονόπλευρα στο LSκοιλιακό , το οποίο με τη σειρά του προβάλλει επιλεκτικά στη μέση μοίρα του μέσου προοπτικού πυρήνα του υποθαλάμου που σχετίζεται με συμπεριφορές πρόσληψης τροφής και με ενδοκρινείς – αυτόνομες απαντήσεις που σχετίζονται με όλα τα είδη συμπεριφοράς, όπως με τη σεξουαλική συμπεριφορά του αρσενικού ( 14 ).

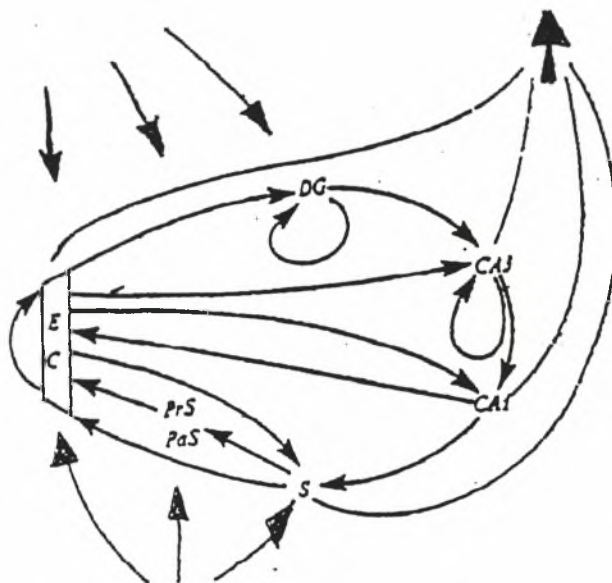
Από τα παραπάνω, γίνεται φανερή η διαφοροποίηση στις ανατομικές διασυνδέσεις μεταξύ ραχιαίου και κοιλιακού ιπποκάμπου.

Υποφλοιώδης προσαγωγές

Αμυγδαλοειδής πυρήνας.  
Προτεΐχισμα ( ταινιοειδής πυρήνας )  
Πυρήνες διαφράγματος  
Βασικός πυρήνας  
Υπερμαστιαίος πυρήνας  
Πρόσθιος θάλαμος  
Μέσος θάλαμος  
Κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή  
Πυρήνας ραφής  
Υπομέλας τόπος.

Υποφλοιώδης απαγωγές.

Περιοχές οσφρητικού λοβού  
Προτεΐχισμα  
Αμυγδαλοειδής πυρήνας  
Πυρήνας διαφράγματος  
Κερκοφόρος / κέλυφος φακοειδούς πυρήνα  
Υποθάλαμος  
Πρόσθιος θάλαμος  
Πυρήνες μαστίων.



Φλοιώδης προσαγωγές.

Περιεγκενικός φλοιός  
Παρα- υποκάμπειος έλικα  
Φλοιός προσαγωγείου  
Απιοειδής φλοιός  
Νησιδικός φλοιός  
Μετωπιο- κογχικός φλοιός  
Άνω κροταφική έλικα

Εικόνα 4. Προσαγωγές και απαγωγές του υποκάμπειου σχηματισμού

### 1.3 Βιοχημεία και Ιππόκαμπος (11,86)

Η βιοχημεία του ιππόκαμπου αποτελεί ένα ταχέως μεταβαλλόμενο πεδίο και για αυτό μόνο λίγα επιλεγμένα χαρακτηριστικά του βιοχημικού φαινότυπου των νευρώνων του θα παρουσιαστούν εδώ.

Η βιοχημική δραστηριότητα του ιπποκάμπειου σχηματισμού οφείλεται στις μονοαμινεργικές (πιθανώς ντοπαμινεργικές) προσαγωγές ίνες από την καλύπτρα, στις σεροτονεργικές ίνες από τους μεσεγκεφαλικούς πυρήνες ραφής και στις νοραδρενεργικές ίνες από τον υπομέλανα τόπο. Οι νοραδρενεργικές και οι σεροτονεργικές προβολές φτάνουν σε όλα τα πεδία του ιππόκαμπου αλλά είναι ιδιαίτερα πυκνές στην οδοντωτή έλικα. Εκτός αυτών των ιπποκάμπειων προσαγωγών ινών και άλλοι κλασσικοί νευροδιαβιβαστές εντοπίστηκαν στον ιππόκαμπο με μελέτες να έχουν διεξαχθεί κυρίως σε αρουραίους.

Το γλουταμινικό και / ή το ασπαρτικό φαίνεται να είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής σε τρία μονοπάτια στον ιπποκάμπειο σχηματισμό :

- α) Το διατρητικό μονοπάτι προερχόμενο από τον ενδορινικό φλοιό και που καταλήγει κυρίως στην οδοντωτή έλικα.
- β) Οι βρυώδεις ίνες που πορεύονται από την οδοντωτή έλικα προς στη CA3 περιοχή.
- γ) Οι παράπλευρες ίνες του Schaffer (δηλαδή οι νευροάξονες των CA3 πυραμιδικών κυττάρων) που καταλήγουν στην CA1 περιοχή.

GABA εργικοί νευρώνες εντοπίζονται και στις εν τω βάθει περιοχές της οδοντωτής έλικας (καλαθοκύτταρα), ενώ η υψηλότερη συγκέντρωση των GABA – υποδοχέων εντοπίζεται στη μοριακή στοιβάδα της οδοντωτής έλικας.

Στον κυρίως ιππόκαμπο GABA εργικά κύτταρα εντοπίζονται κυρίως στη στοιβάδα των πολύμορφων κυττάρων, αλλά επίσης και στην πυραμιδική και στην ακτινωτή στοιβάδα.

Υπάρχουν και ορισμένα πεπτίδια που εντοπίζονται στους νευρώνες του ιπποκάμπειου σχηματισμού. Τα κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας φαίνεται να συνθέτουν το οπιοειδές πεπτίδιο δυνορφίνη, το οποίο είναι επίσης παρόν και στις βρυώδεις ίνες, ενώ η εγκεφαλίνη ή ένα σχετικό πεπτίδιο μπορεί να είναι παρούσα στις ίνες τις προερχόμενες από τον ενδορινικό φλοιό.

Υπάρχει επίσης ένα πυκνό πλέγμα ινών σωματοστατίνης στη μοριώδη στοιβάδα της οδοντωτής έλικας και στη βοθριώδη – μοριώδη στοιβάδα του κύριου υπόκαμπου.

Πολυάριθμοι νευρώνες σωματοστατίνης παρατηρούνται επίσης στη στοιβάδα των πολύμορφων κυττάρων του κέρατος του Αμμωνίου και στις εν τω βάθει στοιβάδες του ενδορινικού φλοιού. Η σωματοστατίνη εντοπίστηκε και σε μερικούς GABA εργικούς νευρώνες των οποίων η κατανομή είναι πολύ όμοια με των νευρώνων που συνθέτουν το νευροπεπτίδιο NPY.

Το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο VIP , εντοπίστηκε σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε ορισμένα υποκάμπεια πεδία , ενώ είναι πράγματι σύνθετες στις επιφανειακές στοιβάδες του ενδορινικού φλοιού.

Κύτταρα CCK ( χολοκυστοκινίνης ) εντοπίστηκαν στην πύλη ( hilus ) της οδοντωτής έλικας , και σε όλα τα επίπεδα του κέρατος του Αμμωνίου, ειδικά στην στοιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων και παντού στο υπόθεμα και στον ενδορινικό φλοιό. Οι υποκάμπειες CCK – ίνες θα πρέπει να προβάλλουν προς το διάφραγμα και προς τους έσω πυρήνες των μαστίων ( medial mammillary nucleus ) , καθότι αυτές στους αρουραίους , στους πιθήκους και στον άνθρωπο εντοπίζονται στην ψαλίδα , ενώ εγκάρσια διατομή της ψαλίδας οδηγεί σε μείωση της CCK σε αυτές τις δομές ( 11 ).

Καιτωτέρω αναφέρονται ουσίες που κατανέμονται ανομοιογενώς στον υπόκαμπο και που εμφανίζουν τη βιοχημική διαφορά μεταξύ κοιλιακού ( ventral ) και ραχιαίου ( dorsal ) υπόκαμπου.

Πίνακας 1. Ουσίες που κατανέμονται ανομοιογενώς στον υπόκαμπο ( σημειώνεται η περιοχή του υποκάμπου όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη συγκέντρωση ). ( 77 , 68 , 84 , 85 , 11 , 86 )

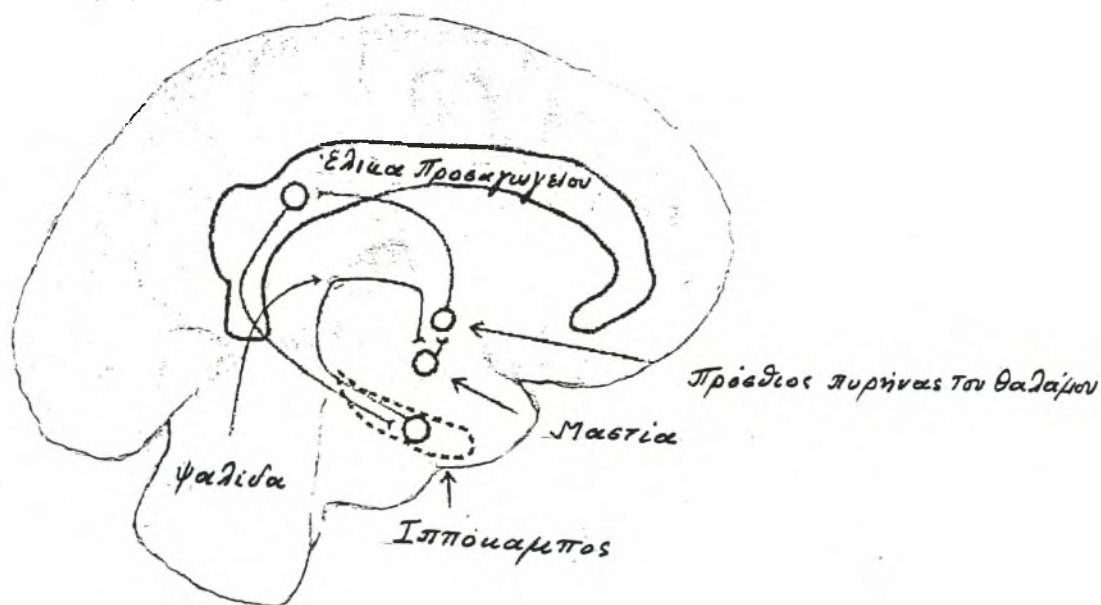
ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ	ΡΑΧΙΑΙΟΣ
Γλουταμικό	Αλανίνη
Γλουταμίνη	Σερίνη
NO συνθάση	Ταυρίνη
Νορ – επινεφρίνη	Ασπαρτικό ( ? )
Σεροτονίνη	Γλυκίνη ( ? )
Σωματοστατίνη	
Καλρετίνη	
GABA	
TRH	

#### 1.4 Κύκλωμα Papez ( 16 )

Σύμφωνα με αυτό μια σειρά από δομές συνδέουν τον υποθάλαμο ( ειδικά τα μαστία ) με τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Το κύκλωμα μεταξύ των άλλων περιλαμβάνει την έλικα του προσαγωγείου τον, ιππόκαμπο , τη ψαλίδα και τα μαστία. Σήμερα συνακόλουθες ανατομικές μελέτες επιβεβαιώνουν τις διασυνδέσεις των δομών αυτών εντός του κυκλώματος Papez , αλλά μερικές επιπρόσθετες διασυνδέσεις που καθορίστηκαν εκ των υστέρων καθιστούν την λειτουργική – ανατομική συσχέτιση περισσότερο δύσκολη. ( εικόνα 5 )

Επιπλέον συμπεριφορικές μελέτες δεν υποστηρίζουν την υπόθεση Papez ότι δηλαδή το κύκλωμα αυτό παίζει ένα κρίσιμο ρόλο στο συναίσθημα.

Πράγματι βλάβες στις δομές του κυκλώματος είναι πιο πιθανό να επηρεάζουν την μνήμη παρά το συναίσθημα. Ως εκ τούτου , δεν είναι παράξενο το γεγονός ότι ο ραχιαίος ιππόκαμπος που σχετίζεται με τη χωρική μνήμη ( 52 , 53 , 54 ) διασυνδέεται με το κύκλωμα αυτό ( 11 , 14 ) ενώ ο κοιλιακός διασυνδέεται με τον αμυγδαλοειδή πυρήνα που σχετίζεται περισσότερο με το συναίσθημα. ( 25 , 32 , 31 )



εικόνα 5. Κύκλωμα Papez



### 1.5 Ιππόκαμπος και Μνήμη – Μάθηση

Μια ισχύουσα υπόθεση είναι ότι ο περιρινικός φλοιός βοηθάει στη σηματοδότηση της οικειότητας του ερεθίσματος ( feeling of knowing ), ενώ ο ιππόκαμπος απαιτείται για την ανάκληση αυτού του ενεργού ερεθίσματος ( ανάμνηση ) ( 17 ).

Στις αρχές του 1950 ένας νεαρός άνδρας υπέφερε από ανθιστάμενη στη θεραπεία επιληψία ( intractable ) και υπέστη μια δίπλευρη εκτομή των μέσων κροταφικών λοβών. Αν και η χειρουργική αυτή αφαίρεση ήταν συνήθως διαθέσιμη για δυσμεταχειρίστους ψυχωσικούς θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να μειώσει δραστικά τη σοβαρότητα των επιληπτικών κρίσεων. Τελικά αν και επιτυχής για την μείωση των επιληπτικών κρίσεων , η χειρουργική αυτή εκτομή άφησε στο νεαρό άνδρα μια μη κατανοητή παλίνδρομη αμνησία.

Αρχικά αναφέρθηκε από τον Scoville το 1954 ( 18 ) σαν μια από τις δύο περιπτώσεις από τις επί συνόλου 230 που ανέπτυξαν προβλήματα μνήμης μετά από αυτή την εγχείρηση. Αυτή η περίπτωση δεν είχε κανένα ιδιαίτερο αντίκτυπο μέχρις ότου ο Scoville και ο Milner το 1957 , διαπίστωσαν ενδείξεις αμνησίας σε οχτώ ψυχωσικούς που είχαν υποστεί την ίδια εγχείρηση. Οι προαναφερόμενοι αφέδωσαν αυτή τη σοβαρή αμνησία στην αφαίρεση αμφοτέρων των ιππόκαμπων και αμυγδαλοειδών πυρήνων ( 19 , 20 ).

Αυτή η διάσημη περίπτωση είχε μια μέγιστη επιρροή στο πεδίο της μνήμης εστιάζοντας την έρευνα κυρίως στη δομή και λειτουργία του ιππόκαμπου.

Αρχικά ο ιππόκαμπος προτάθηκε σαν μια δομή υπεύθυνη για τις περισσότερες διαδικασίες μάθησης , εν τούτοις έγινε σαφές από την παραπάνω κλινική περίπτωση, ότι η ικανότητα μάθησης παραμένει άθικτη παρόλο που ο ασθενής δεν έχει αναμνήσεις της διαδικασίας μάθησης ( 21 , 22 ).

Έτσι ο ιππόκαμπος συνέχισε να θεωρείται, η δομή , η υπεύθυνη για συνειδητή μάθηση. Η ιδέα αυτή ενισχύθηκε ωστόσο από μια περίπτωση αμνησίας σε ασθενή με κάκωση στο CA1 πεδίο ( 23 , 24 ).



Άλλες κλινικές περιπτώσεις στις οποίες τμήματα του υπόκαμπου αφαιρέθηκαν για ανακούφιση από ανυπόφορο πόνο ( 25 ), ή για την μείωση επιληπτικών κρίσεων ( 26 ), δεν ήταν αναγκαίο να προκαλέσουν αμνησία , ενώ μια σειρά από μαρτυρίες από την έρευνα σε ζώα δείχνουν ότι περιορισμένης έκτασης βλάβες στο υπόκαμπο είναι ανίκανες να προκαλέσουν την σφαιρική αμνησία , που εκφράστηκε στο νεαρό άνδρα. Συνολικά πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια για την εμπλοκή του υπόκαμπου στη μνήμη και στη μάθηση ( 27 , 28 ).

Επί του παρόντος φαίνεται ότι , ο υπόκαμπος αποτελεί μέρος ενός εκτεταμένου συστήματος ή συστημάτων μνήμης και είναι πιθανό ότι , η σοβαρή σφαιρική αμνησία του νεαρού άνδρα , προκλήθηκε από την αμφοτερόπλευρη αφαίρεση του υπόκαμπου και της αμυγδαλής , σε συνάρτηση με την επιπρόσθετη καταστροφή των φλοιωδών περιοχών που επικαλύπτουν τον υπόκαμπο ( 29 ).

Πράγματι εκτός από το υποκάμπειο σύστημα η διαδικασία μνήμης – μάθησης φαίνεται να συμπεριλαμβάνει δομές που προβάλλουν στον υπόκαμπο από επικαλύπτουσες φλοιώδεις περιοχές ( ενδορινικός , περιρινικός , παραϊποκάμπειος φλοιός ) , καθώς και δομές του υπόκαμπου που προβάλλουν σε άλλες περιοχές όπως το υπόθεμα το ενδοεπιχείλιο και οι προμετωπιαίες περιοχές. ( 24 , 29 , 30 ).

Επιπλέον ο υποκάμπειος σχηματισμός μπορεί να λειτουργεί παράλληλα ή συναγωνιστικά με άλλα συστήματα μάθησης του πρόσθιου εγκεφάλου ( 31 , 32 ).

Τέλος , ιδέες περισσότερο διαρθρωτικές ή ετερογενείς , θεωρούν τον υπόκαμπο ως αποτελούμενο από διαφορετικές περιοχές ή πεδία που μπορεί να συμμετέχουν σε διαφορετικές υπολογιστικές λειτουργίες ( 30 ).

#### **ΜΝΗΜΗ – ΜΑΘΗΣΗ : Διαφορές κοιλιακού και ραχιαίου υπόκαμπου.**

→ Ιδιαίτερα διαφορετικός λειτουργικά όσον αφορά τη μνήμη εμφανίζεται ο υπόκαμπος κατά μήκος του ραχιαίο – κοιλιακού του άξονα. Αυτό πιθανώς να οφείλεται και στο ότι οι φλοιώδεις και οι υποφλοιώδεις διασυνδέσεις , του ραχιαίου και του κοιλιακού υπόκαμπου είναι διαφορετικές. Έτσι η αισθητική

πληροφορία από το φλοιό εισέρχεται κυρίως στα 2/3 του ραχιαίου ή στα 3 / 4 της οδοντωτής έλικας.

Διαπιστώθηκε ότι οι αρουραίοι μπορούν να εκτελέσουν χωρικής περιπλάνησης αν σημαντικός ιστός της ραχιαίας περιοχής παραμένει χωρίς κάκωση ενώ ο κοιλιακός υπόκαμπος δεν είναι ικανός να υποστηρίξει χωρική μάθηση.(52)

→ Σε μια *in vivo* μελέτη έγινε σύγκριση της χωρικής εκλεκτικότητας των CA1 – ραχιαίων νευρώνων και των αντίστοιχων κοιλιακών σε αρουραίους. Κατά τη διάρκεια τυχαίας αναζήτησης τροφής σε ένα τετράγωνο θάλαμο που είχε απλά οπτικά σημεία – ορόσημα προσανατολισμού , βρέθηκε σημαντικά μικρότερος ο αριθμός των κυττάρων θέσης ( place cells ) στον κοιλιακό από ότι στο ραχιαίο υπόκαμπο. Η δε μέση χωρική εκλεκτικότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερης ανάλυσης στον κοιλιακό υπόκαμπο ( δηλαδή μεγαλύτερης αναλογίας και πιο «έξυπνα» κύτταρα θέσης βρίσκονται στον ραχιαίο υπόκαμπο ). (53)

→ Διαφορετικές επιπτώσεις στην εγκατάσταση μνήμης έχουν και οι κακώσεις στον κοιλιακό και τον ραχιαίο υπόκαμπο. Έτσι αρουραίοι με βλάβη της ραχιαίας μοίρας παρουσίασαν χειρότερη της χωρικής μνήμης. ( 54 )

→ Μερικοί θεωρούν τον αμυγδαλοειδή πυρήνα ότι είναι η θέση , όπου σχηματίζεται και αποθηκεύεται η μνήμη του φόβου ( 55 , 56 ) , άλλοι θεωρούν ότι αυτός επεξεργάζεται και τροποποιεί τον σχηματισμό και την αποθήκευση της μνήμης σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου ( 57 ). Ωστόσο ο κοιλιακός υπόκαμπος έχει στενές σχέσεις με τον αμυγδαλοειδή πυρήνα. ( 58 , 59 , 60 ). Επιπλέον η δραστηριότητα στον κοιλιακό υπόκαμπο ρυθμίζει την συναπτική πλαστικότητα στον έξω βασικό πυρήνα ( basolateral ) της αμυγδαλής ( 61 ), ενώ είναι σπουδαία για τη ρύθμιση της κινητικής ( locomotor ) δραστηριότητας. ( 62 , 63 ).

→ Διαφορετική είναι και η ανταπόκριση του ραχιαίου και κοιλιακού υπόκαμπου κατά την έγχυση βαζοπρεσσίνης , η οποία συμβάλλει στις διαδικασίες δημιουργίας μνήμης. Στον κοιλιακό υπόκαμπο , η βαζοπρεσσίνη παράγει διαφορετικά συμπεριφορικά αποτελέσματα , εάν η θεραπεία εκτελείται στην αρχή ή στο μέσο της διαδικασίας μάθησης του υποκειμένου ( 64 ).

## 1.6 Ιππόκαμπος και επιληψία

Η επιληψία καθορίζεται σαν επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις που χαρακτηρίζονται από παροδικές διαταραχές της σκέψης και της κίνησης. Προκαλείται γενικά από υπερβολική μη κανονική ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Η επιληψία μπορεί να είναι μερική ή γενικευμένη. Παραδείγματα γενικευμένης επιληψίας είναι η βαριά επιληψία ( grand mal ) και η μικρή επιληψία ( petit mal ). Περίπου το 20 – 25% της επιληψίας δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με φαρμακευτική αγωγή και αναφέρεται ως «intractable epilepsy» ( 39 ).

Η επιληψία του κροταφικού λοβού είναι η περισσότερο κοινή στους ενήλικους και προκαλείται συχνά από σκλήρυνση του υποκάμπου με νευρωνική απώλεια και αστροκυτταρική υπερπλασία. Η υποκάμπειος κροταφική επιληψία , κατά κανόνα εκδηλώνεται στην αρχή με χαρακτηριστικές αύρες οι οποίες συνίστανται σε έντονες συναισθηματικές φορτίσεις , εκστασιακές εμπειρίες , μνημονικές επαναβιώσεις παρελθουσών καταστάσεων με ιδιαίτερη ενάργεια και συναισθηματική μέθεξη , παράδοξες αισθητικό – αισθητηριακές εμπειρίες , ψευδαισθητικά φαινόμενα και σπλαχνικά φαινόμενα , όπως είναι η ταχυκαρδία , τα κοιλιακά και επιγαστρικά άλγη , οι εφιδρώσεις και τα δυσπνοϊκά φαινόμενα. Να πώς περιγράφει ο Ντοστογιέφσκι , ο οποίος έπασχε από επιληψία, τις στιγμές επέλευσης της αύρας : «Λίγες στιγμές αισθάνομαι τέτοια ευτυχία , που είναι δύσκολο να την συλλάβει κανείς άλλες ώρες. Οι άλλοι άνθρωποι δεν μπορούν να τη φανταστούν.

Αισθάνομαι μια πλήρη αρμονία μέσα μου και μέσα σε όλο τον κόσμο και αυτό το αίσθημα είναι τόσο δυνατό και τόσο γλυκό που για λίγα δευτερόλεπτα αυτής της ευτυχίας , κανείς, πρόθυμα θα αντάλλαζε δέκα χρόνια από τη ζωή του – ίσως και όλη του τη ζωή». Μετά τις κρίσεις ο Ντοστογιέφσκι έπεφτε σε ψυχικό βάραθρο και υπέφερε από τρομερή αγωνία και ανυπόφορο αίσθημα τρόμου ( 38 ).

Ο Landolt ( 1958 ) παρατήρησε ότι πολλοί από τους επιληπτικούς ασθενείς παρουσιάζουν ψυχωτικά φαινόμενα τα οποία διαρκούν επί μέρες ή εβδομάδες και κατά τα οποία , το EEG δείχνει αποκατάσταση της δυσρυθμίας ενώ κατά την ύφεση των ψυχωτικών φαινομένων , παρατηρούσε επανεμφάνιση των δυσρυθμιών.

Έτσι υποστήριξε, ότι υπάρχει ένα είδος ανταγωνισμού μεταξύ της σχιζοφρένειας και της επιληψίας. Την άποψη αυτή είχε διατυπώσει προ εικοσαετίας και ο Meduna ο οποίος πρότεινε την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων για την θεραπευτική αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας ( 38 ).

Η συχνότερη ψυχιατρική νόσος, που αναπτύσσεται στους επιληπτικούς είναι η μελαγχολία, αλλά και το αίσθημα της κατάθλιψης. ( 38 )

Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες συμφωνούν ότι τρεις παράγοντες συμβάλλουν στην επιληπτογένεση μετά από εστιακή βλάβη του εγκεφάλου(40):

- α) Αλλοιώσεις στις ενδογενείς ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης
- β) Εκτεταμένη συναπτική διεγερσιμότητα
- γ) Ανωμαλίες στην GABA εργική αναστολή.
- δ) Γενετικές μεταλλαγές που αφορούν στην ενεργοποίηση αγωνιστών και τασεοεξαρτώμενων ιοντικών καναλιών.

#### **Απώλεια της GABA αναστολής και υπερδιεγερσιμότητα στον υπόκαμπο**

**(42):** Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι επαναλαμβανόμενες ή παρατεταμένες επιληπτικές κρίσεις ( status epilepticus ) μπορούν να προκαλέσουν υποκάμπεια σκλήρυνση, πιθανώς μέσω της υπερβολικής ενεργοποίησης των διεγερτικών γλουταμικών υποδοχέων. Αφαίρεση του υπόκαμπου που υπέστη σκλήρυνση οδηγεί σε δραματική βελτίωση ή και θεραπεία των επιληπτικών καταστάσεων στους ανθρώπους που σημαίνει ότι ο σκληρωτικός υπόκαμπος για κάποια αιτία μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση επιληψίας.

Επαναλαμβανόμενες και με ένταση επιληπτικές κρίσεις προκαλούν μια απώλεια, της μέσω της GABA διαμεσολαβούμενης αναστολής στα κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας in vitro. Έτσι, μέχρι πρόσφατα η επικρατούσα υπόθεση ήταν ότι ο θάνατος των GABA εργικών ανασταλτικών ενδονευρώνων προκαλεί εξασθένηση στην αναστολή η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπερδιεγερσιμότητα τους εναπομείναντες ενδονευρώνες του υπόκαμπου. Αντίθετα, σε ένα πειραματικό μοντέλο επιληψίαςδείχθηκε ότι οι GABA εργικοί ενδονευρώνες ήταν πραγματικά περισσότερο ανθεκτικοί στις επιληπτικές κρίσεις, που επάγουν νευρωνικό θάνατο από ότι άλλοι υποκάμπειοι νευρώνες.

Επιπλέον η ιστολογική μελέτη χειρουργικά εκτομηθέντων επιληπτικών δειγμάτων, επιβεβαιώνουν την σχετική επιβίωση των GABA εργικών νευρώνων , ενώ ένας άλλος τύπος κυττάρων , τα βρυώδη κύτταρα που εντοπίζονται στην οδοντωτή έλικα φαίνεται να είναι άκρως ευαίσθητα σε νευρωνικό θάνατο επαγόμενο από επιληπτικές κρίσεις. Αυτές οι σειρές ευρημάτων οδηγούν στην υπόθεση ότι ο θάνατος των βρυωδών κυττάρων αφαιρεί μια διαγείρουσα προβολή επί των GABA εργικών καλαθοκυττάρων , προκαλώντας δυσαναστολή.

Σε ένα πειραματικό μοντέλο μονόπλευρης υποκάμπειας σκλήρυνσης από εστιακό «status epilepticus», η προκληθείσα υπερδιεγερσιμότητα σταμάτησε με διέγερση του απρόσβλητου ετερόπλευρου υπόκαμπτου. Μια ερμηνεία αυτού είναι ότι τα GABA εργικά καλαθοκύτταρα διεγέρθηκαν από τις προβολές των καλά διατηρημένων ετερόπλευρων βρυωδών κυττάρων.

Η συσχέτιση μεταξύ GABA αναστολής και επιληπτικών κρίσεων υποστηρίζεται επίσης από το ότι , μερικοί αντιεπιληπτικοί παράγοντες δρουν πάνω σε GABA υποδοχείς ( 38 ).

Ακόμα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν, ότι η κροταφική επιληψία χαρακτηρίζεται εν μέρει και από τη μείωση απελευθέρωσης GABA ( επαγόμενου από το γλουταμικό ), η οποία οφείλεται σε μείωση δευτερευόντως του αριθμού των GABA μεταφορέων ( GABA transporters ) ( 44 ).

Οι νευρώνες μπορούν να συγχρονίζονται σε εκφορτίσεις χρησιμοποιώντας συναπτικούς και μη συναπτικούς μηχανισμούς. Ένας από τους μη συναπτικούς μηχανισμούς που μπορεί να αυξήσει τον νευρωνικό συγχρονισμό είναι μια αλλαγή στη ρύθμιση των εξωκυττάρων συγκεντρώσεων  $K^+$ . Τα αστροκύτταρα προτάθηκαν για ένα αριθμό ετών, ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση αυτής της συγκέντρωσης του εξωκυττάρου  $K^+$ .

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα αστροκύτταρα έχουν έναν ελάχιστο ρόλο στη ρύθμιση αυτή κατά τη διάρκεια και μετά τις επιληπτικές κρίσεις στον υπόκαμπο , εν τούτοις υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι ενέχουν μέγιστο ρόλο στη ρύθμιση του εξωκυττάρου pH ( 43 ).

**ΕΠΙΛΗΨΙΑ : Διαφορές ραχιαίου και κοιλιακού υπόκαμπτου :** Ο υπόκαμπος παρουσιάζει μια ετερογενή δομή η οποία σχετίζεται με διαφορετικές



λειτουργίες μεταξύ των οποίων και η επιληπτογένεση. Μελετήθηκε αυτή η διαφορά με ηλεκτρικές διεγέρσεις ( kindling ) στο ραχιαίο και κοιλιακό

υπόκαμπο. Διαπιστώθηκε μεγαλύτερος αριθμός επιληπτικών κρίσεων στον κοιλιακό υπόκαμπο από ό,τι στο ραχιαίο , ενώ δεν υπήρξε διαφορά ως προς τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης. ( 66 )

→ Η ανομοιότητα του ραχιαίου και κοιλιακού υπόκαμπου αναφορικά με την ευαισθησία τους στις επιληπτικές κρίσεις διαπιστώθηκε και με την έκθεση τους σε οποιεσδήποτε πεπτίδια. Παρατηρήθηκε ότι ο κοιλιακός υπόκαμπος έχει μια υψηλή ευαισθησία στο PLO17 ( Mu αγωνιστής οποιεσδών υποδοχέων ) επάγοντας επιληπτογενείς ριπές ( bursting ) [ 68 ].

→ Η αυξημένη διεγερσιμότητα κατά μήκος του ραχιαίο - κοιλιακού άξονα του υπόκαμπου εξηγείται εν μέρει τουλάχιστον από την ανύψωση των επιπέδων της συγκέντρωσης  $K^+$ . Αυτό στηρίζεται στο ότι εξωκυττάρια συγκεντρώσεις  $K^+$  ( > 8,5 mM KCl ) επάγουν επιληπτικές εκφορτίσεις in vitro που μπορούν να οδηγήσουν σε SLE ( seizure – like events ) [73 , 74 , 94 ]. Αυτές οι εκφορτίσεις που συμβαίνουν και στην CA3 και στην CA1 περιοχή είναι πολύ πιθανό να βασίζονται σε μη συναπτικούς μηχανισμούς ( 69 , 70 , 71 , 72 ), αλλά σε ενδογενείς ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης.

→ Σε πρόσφατη μελέτη ( 75 ) έγινε σύγκριση της νευρωνικής διεγερσιμότητας και της συναπτικής αναστολής μεταξύ ραχιαίο – κοιλιακού - CA1 υπόκαμπου. Έγινε ενδοκυττάρια καταγραφή των “fast” και “slow” ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών ( f - & s – IPSPs ) μετά από ηλεκτρική διέγερση των παράπλευρων του Schaffer. Διαπιστώθηκε ότι , το πλάτος της κορυφής του f – IPSP ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ραχιαίους νευρώνες από ,ότι στους κοιλιακούς . Επίσης το πλάτος της κορυφής του s- IPSP δυναμικού ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ραχιαίους από ,ότι στους κοιλιακούς νευρώνες . . Επιπλέον παρατηρήθηκε αυξημένη διεγερσιμότητα των κοιλιακών νευρώνων έναντι των ραχιαίων μετά από εκτίμηση της συχνότητας πυροδότησής τους ( μετά από ενδοκυττάρια έγχυση εκπολωτικών ρευμάτων διέγερσης ). Τα ανωτέρω σηματοδοτούν την ύπαρξη διαφοράς μεταξύ των δυο περιοχών που πιθανόν να οφείλεται σε ενδογενείς διαφορές των νευρωνικών κυκλωμάτων.

### 1.7 Ιππόκαμπος και LTP (Long – Term Potentiation)

Μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση ( LTP Long - Term Potentiation ) παρατηρείται όταν ένα νευρωνικό κύκλωμα στο φλοιό ( και ειδικά στον ιππόκαμπο ) καθίσταται περισσότερο δεκτικό σε μια μετέπειτα ασθενή διέγερση. Αυτό αυξάνει την πιθανότητα πυροδότησης του κυκλώματος στο μέλλον και διεγείρει την ανάπτυξη νέων συναπτικών συνδέσεων , εφόσον η δραστηριότητα στο κύκλωμα συνεχίζεται. ( 87 )

Οι Bliss και Lomo ( 1973 ) πρώτοι εφάρμοσαν βραχείς υψηλής συχνότητας ηλεκτρικούς παλμούς σε ένα νευρωνικό κύκλωμα του ιππόκαμπου. Αυτή η διέγερση εξυπηρετεί την δημιουργία συναπτικών αλλαγών που διαρκούν επί μακρού. Το πρώτο , υψηλής συχνότητας ερέθισμα ενδυναμώνει την μετασυναπτική δραστηριότητα ( π.χ. αυξάνει τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά ), παραγόμενα από το ασθενές δεύτερο ερέθισμα, ακόμα και αν τα δυο ερεθίσματα διαφέρουν μεταξύ τους μερικές εβδομάδες.( 36 ) Πράγματι το LTP αφορά στο μακράς διαρκείας επαγόμενο EPSP. Το φαινόμενο του LTP κατέδειξε αφ' ενός τη σπουδαιότητα του ιππόκαμπου στη μνήμη και τη μάθηση και αφ' ετέρου ότι η μακράς διαρκείας μνήμη οδηγεί σε αλλαγές στην μορφή των συναπτικών συνδέσεων ( νευρωνική πλαστικότητα ).

Έτσι τα περισσότερα μοριακά δεδομένα που αφορούν στη μνήμη προέρχονται από μελέτες στις οποίες η επαγωγή του LTP στον ιππόκαμπο αποτελεί το βασικό μοντέλο μνήμης. Πολλές από τις μελέτες αυτές πραγματοποιούνται σε λεπτές μορφές ιππόκαμπου in vitro.

Αν και οι τεχνικές των διατηρημένων in vitro λεπτών φετών ιππόκαμπου έχει καλά αναπτυχθεί και καθιστά δυνατή τη διεξαγωγή πειραμάτων που διαρκούν αρκετές ώρες , η κρίσιμη φάση του LTP , καλούμενη L – LTP ( late LTP ) δεν μπορεί αποτελεσματικά να μελετηθεί σε λεπτές φέτες ιππόκαμπου. Για αυτό και ο δυσανάλογος μεγάλος αριθμός μελετών για τη βραχυπρόθεσμη ενδυνάμωση ( STP ) και την E – LTP ( early LTP ), αν συγκριθούν με τα μετέπειτα στάδια του LTP , που εξαρτώνται από την πρωτεϊνική σύνθεση και τη γονιδιακή έκφραση.( 87 )

Η ευρέως παραδεκτή διαίρεση του LTP ανάλογα με το βαθμό εγκατάστασης είναι η ακόλουθη ( 36 ) :

- LTP 1 , μπλοκάρεται από αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών ( π.χ. PKA , PKC , PKG ).
- LTP 2 , μπλοκάρεται από αναστολείς της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- LTP 3 , μπλοκάρεται από αναστολείς της γονιδιακής έκφρασης.

Το LTP 1 καλείται και E – LTP ( early LTP ) ενώ τα LTP 2 και LTP 3 καλούνται L – LTP ( late LTP ). Το LTP 1 εξαρτώμενο από την πηγή προέλευσης μπορεί να παραμείνει μέχρι και πέντε ώρες , ενώ το LTP 3 που απαιτεί και γονιδιακή έκφραση δεν μπορεί να εγκατασταθεί σε αναισθητοποιημένα ζώα. ( 36 )

Η επαγωγή LTP στους νευρώνες φαίνεται να οφείλεται στην είσοδο  $\text{Ca}^{2+}$  στο κύτταρο μέσω του NMDA διαύλων , αλλά και στην εισροή  $\text{Ca}^{2+}$  από τις εσωτερικές αποθήκες ( 87 ). Τρία δευτερόλεπτα από την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να επαχθεί LTP ( 36 ). Αλλά αν και αυτό είναι η ικανή αιτία δεν είναι ξεκάθαρο πως συμβαίνει ( 36 ).

Πάντως εμποδίζοντας την εισροή  $\text{Ca}^{2+}$  ή εφαρμόζοντας EGTA καταστέλλεται η ικανότητα των κυττάρων να εκφράσουν LTP στον υπόκαμπο ( 51 ).

Ομοίως φάρμακα που μπλοκάρουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο αναστέλλουν την ανάπτυξη των LTP ( 36 ). Το  $\text{Ca}^{2+}$  επιπλέον συμβάλλει στην πρόκληση LTP και μέσω της εισροής του στους προσυναπτικούς νευρώνες διευκολύνοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών μέσω των κυστιδίων. ( 87 ). Η εισροή του  $\text{Ca}^{2+}$  φαίνεται να διεγείρει τουλάχιστον τρεις πρωτεϊνικές κινάσες ( PKA , PKC , PKG ) ενώ συντελεί και στη μετανάστευση της PKC στη μεμβράνη. Επιπλέον ενεργοποιούν τη συνθάση του NO η οποία με την καλμοδουλίνη ενεργοποιούν το cAMP. Οι ενεργοποιημένες πρωτεϊνικές κινάσες φαίνεται να φωσφορυλιώνουν τους NMDA και AMPA υποδοχείς ( 36 ).

Είχε διαπιστωθεί πιο πριν ότι το  $\text{Ca}^{2+}$  είναι ικανό να αυξήσει τον αριθμό των υποδοχέων γλουταμικού χωρίς την de novo σύνθεση υποδοχέων ( 37 ). Μια από τις υποθέσεις λέει ότι, το αποτέλεσμα προέρχεται από την ενεργοποίηση της καλπαίνης η οποία εκθέτει γλουταμινικούς υποδοχείς με αποδόμηση της μεμβρανικής πρωτεΐνης φοδρίνης ( fodrin ).



Φαίνεται ότι η μνήμη ( LTP ) μειώνει τα ασβεστιοεξαρτώμενα ρεύματα  $K^+$  στους νευρώνες ( 35 ), μολονότι αυτό , δεν είναι ξεκάθαρο πώς ακριβώς γίνεται.

Επίσης ουσίες που αποφράζουν τα κανάλια  $K^+$  ενισχύουν την LTP ( 36 ). Η μείωση της ροής  $K^+$  παραμένει για μέρες μετά την δημιουργία μνήμης ( 34 ), ενώ είναι άξιο παρατηρήσεως ότι η ροή  $K^+$  δεν μειώνεται από τυχαία ερεθίσματα ( 34 ). Το άνοιγμα των καναλιών  $K^+$  ρυθμίζεται εκτός από τη φωσφορυλίωση τους, και από την πρωτεΐνη G, που συμφωνεί με τα ευρήματα ότι η G συμβάλλει στην παγίωση της μνήμης ( 41 ).

Επίσης οι PKC και CaM II μπορούν να φωσφορυλιώσουν την πρωτεΐνη G και να ρυθμίζουν ανάλογα τα κανάλια  $K^+$  ( 41 ).

#### LTP, LTD, STP : Διαφορές μεταξύ ραχιαίου και κοιλιακού ιππόκαμπου :

Διαφορετική είναι η ικανότητα του κοιλιακού CA1 ιππόκαμπου να παράγει μακρόχρονη ενδυνάμωση ( LTP ). Αυτό διαπιστώθηκε με ταυτόσημες συνθήκες διέγερσης ( 100 Hz 1s ) από τα παράπλευρα του Schaffer , οπότε η κοιλιακή περιοχή παρουσίασε μια ουσιαστικά μειωμένη ικανότητα για LTP σε σχέση με τη ραχιαία.(41).

→ Σε μια άλλη μελέτη υποστηρίζεται ότι ο ραχιαίος και ο κοιλιακός ιππόκαμπος διαφέρουν ως προς την εγκατάσταση βραχυπρόθεσμης ενδυνάμωσης ( STP ). Αυτό ελέγχθηκε με τη μέθοδο του ζευγαρωτού παλμού ( paired – pulse facilitation , PPF ) , και την ενδυνάμωση συχνότητας ( frequency potentiation , FP ) σε λεπτές φέτες ραχιαίου και κοιλιακού CA1 ιππόκαμπου. Διαπιστώθηκε ότι , η ραχιαία περιοχή εμφανίζει σημαντικό PPF s ) , ενώ το PPF της κοιλιακής περιοχής ήταν ουσιαστικά ασθενέστερο. Διαφορές εμφανίστηκαν και κατά την FP. Συνεπώς, φαίνεται ότι ο κοιλιακός ιππόκαμπος παρουσιάζει ένα ειδικό έλλειμμα ως προς την STP ( 65 ).

→ Η διαφορά επαγωγής LTD στον ραχιαίο και κοιλιακό - CA1 ιππόκαμπο ελέγχθηκε με χαμηλής συχνότητας διέγερση ( low frequency stimulation , LFS ) ή με χαμηλής πυκνότητας ριπές διέγερσης ( low frequency burst stimulation , LFBS ). Διαπιστώθηκε ότι το LFS απέτυχε να παράξει μόνιμο LTD στον ραχιαίο και κοιλιακό CA1 ιππόκαμπο , ενώ το LFBS έδωσε αξιόπιστο LTD μόνο στον κοιλιακό ιππόκαμπο ( 67 ).

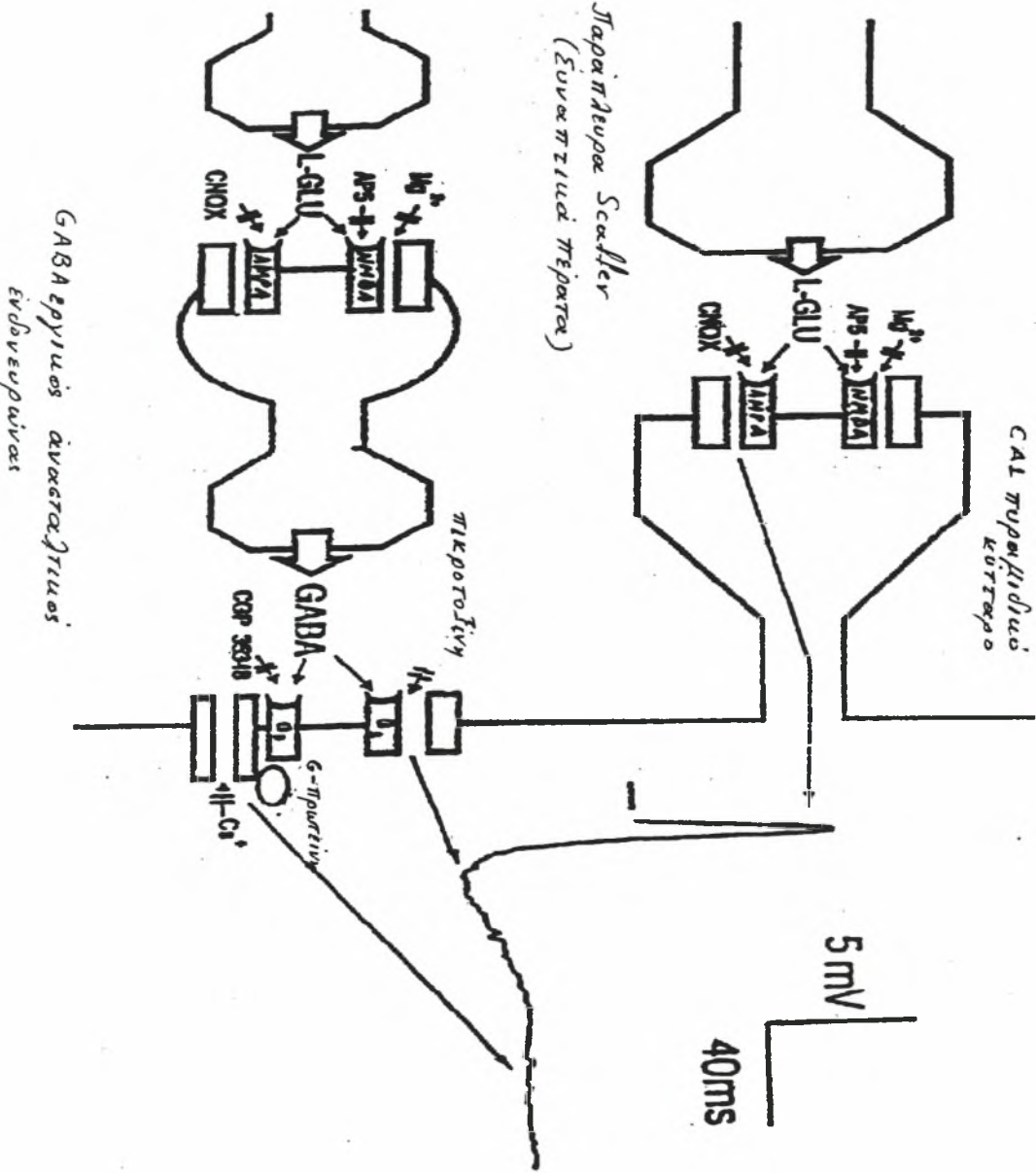
## 1.8 Ιππόκαμπος και Αναστολή ( GABA )

Το GABA (  $\gamma$  - αμινοβουτυρικό οξύ ) είναι ο κύριος κατασταλτικός νευροδιαβιβαστής του Κ.Ν.Σ. . Είναι ευρύτατα γνωστό ότι οι GABA εργικοί ενδονευρώνες του ιππόκαμπου συμβάλλουν στο να διατηρείται η νευρωνική διεγερσιμότητα υπό έλεγχο. Το σχηματικό διάγραμμα της εικόνας 5 α , παρουσιάζει συνοπτικά την ανασταλτική δράση των GABA εργικών ενδονευρώνων στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου. Έχουν εντοπιστεί δυο τύποι GABA<sub>A</sub> ανασταλτικών απαντήσεων στα CA1 κύτταρα , ο GABA<sub>A,fast</sub> και ο GABA<sub>A,slow</sub> , και είναι αμφοτεροί συναπτικής προέλευσης. Τα καλαθοκύτταρα ( basket cells ) είναι οι πιο πιθανοί υποψήφιοι να παράγουν GABA<sub>A,fast</sub> , ενώ οι ενδονευρώνες στην μοριώδη – βοθριώδη στοιβάδα είναι πιθανό να παράγουν GABA<sub>A,slow</sub> ( 95 ).

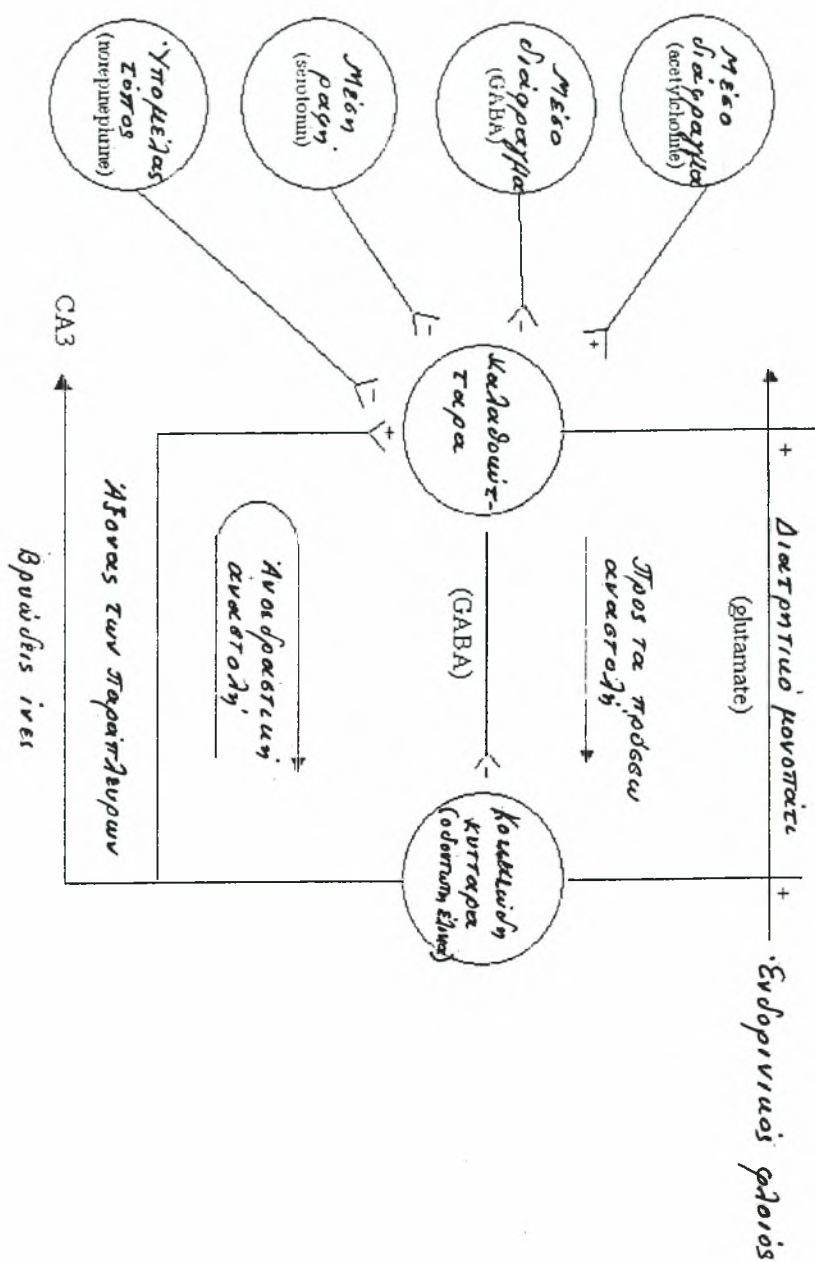
Μια δεύτερη ιδιότητα των GABA εργικών ενδονευρώνων του ιππόκαμπου είναι ότι ελέγχουν σύγχρονες νευρωνικές ταλαντώσεις που εμπλέκονται σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες και στη συναπτική πλαστικότητα. Ειδικότερα η αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο ομάδων ενδονευρώνων GABA<sub>A,fast</sub> και ο GABA<sub>A,slow</sub> , μπορούν να συμβάλουν στην παραγωγή θήτα ( ~ 8Hz ) και γάμα ( ~ 40 Hz ) ρυθμών ( ~ 89 , 90 ).

Μια τρίτη ιδιότητα των GABA εργικών ενδονευρώνων , είναι ότι υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να προκληθεί μετασυναπτική νευρωνική εκπόλωση των πυραμιδικών κυττάρων μέσω ανασταλτικών GABA<sub>A</sub> υποδοχέων και είσοδο  $\text{Ca}^{2+}$  στα κύτταρα ( 91 ). Αυτή η διφασική συμπεριφορά του GABA παρατηρήθηκε μετά από ερεθισμό των GABA εργικών ενδονευρώνων με υψηλής συχνότητας ερεθισμάτων της τάξης των 100 – 200 Hz ( 92 ). Το φαινόμενο οφείλεται σε αναίρεση του αποκλεισμού των NMDA υποδοχέων με αποπομπή του  $\text{Mg}^{2+}$  από το δίαυλο μετά το διεγερτικό ερέθισμα ( 93 ). Αυτές οι δραστηριότητες του GABA πάνω σε GABA<sub>A</sub> υποδοχείς είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην τροποποίηση της νευρωνικής πλαστικότητας και στην επιληπτογένεση ( 42 , 96 ). Μειωμένη συναπτική αναστολή και αυξημένη διεγερσιμότητα παρατηρήθηκε στους κοιλιακούς νευρώνες του ιππόκαμπου έναντι των ραχιαίων ( 75 ). Στην εικόνα 5 β φαίνεται σχηματικό διάγραμμα GABA – αναστολής στον ιππόκαμπο.

έναντι των ραχιαίων ( 75 ). Η εικόνα 5 β εμφανίζει σχηματικό διάγραμμα GABA – αναστολής στον υπόκαμπο.



Εικόνα 5 α. Ένα σχηματικό διάγραμμα που εμφανίζει τους μετασυναπτικούς υποδοχείς που περιλαμβάνονται στη γένεση των EPSPs & IPSPs στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του υπόκαμπτου. Το L - γλουταμικό ( L - GLU ) απελευθερωμένο από τα συναπτικά πέρατα των παράπλευρων του Schaffer διεγείρει αμφότερα τα πυραμιδικά κύτταρα CA1 και GABA εργικούς ανασταλτικούς ενδονευρώνες. Και στους δυο τύπους κυττάρων το fast EPSP διαμεσολαβείται από τους υποδοχείς AMPA. Η ένταση με την οποία οι NMDA υποδοχείς συμβάλουν στη συναπτική απάντηση εξαρτάται σημαντικά από τις επικρατούσες συνθήκες οφειλόμενες στον μέσω του  $Mg^{2+}$  τασεοεξαρτώμενο αποκλεισμό των NMDA καναλιών. Το GABA απελευθερωμένο από τους ανασταλτικούς ενδονευρώνες διαμεσολαβεί ένα διφασικό IPSP ενεργοποιώντας τους  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχείς. Στο διάγραμμα φαίνονται επίσης και οι θέσεις δράσης μερικών συνήθων ανταγωνιστών. (97)



Εικόνα 5 β. Σχηματικό διάγραμμα Αναστολής – GABA στον ιππόκαμπο. (98)

## 2. ΜΕΘΟΔΟΣ ( 45, 46, 47, 48, 88 )

Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν κυματομορφές νευρώνων οι οποίες προέρχονται από λεπτές τομές της ραχιαίας (  $n = 17$  ) και της κοιλιακής (  $n = 14$  ) μοίρας του υπόκαμπου αρουραίου. Οι τομές αυτές προετοιμάστηκαν σύμφωνα με τους C. Paratheodoropoulos et al ( 41 ). (εικόνα 6)

Περιληπτικά, τα ζώα αναισθητοποιήθηκαν βαθιά και ο εγκέφαλος τους μετά από εκτομή τοποθετήθηκε σε ψυχρό, τεχνικά παρασκευασμένο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ( TENVY ). Χρησιμοποιήθηκαν μόνον τα ακραία ραχιαία και κοιλιακά μέρη του υπόκαμπου. Στη συνέχεια, οι τομές μεταφέρθηκαν σε θάλαμο επώασης, όπου διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία  $32 \pm 0,2^\circ \text{C}$ , για τουλάχιστον μιάμιση ώρα πριν από την καταγραφή και διαποτίζονταν συνεχώς με οξυγονωμένο ( 95 %  $\text{O}_2$  και 5 %  $\text{CO}_2$  ) TENVY, περιεκτικότητας σε mM:

124 NaCl ; 4 KCl ; 2 Mg  $\text{SO}_4$  ; 2  $\text{CaCl}_2$  ; 1,25  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ; 26  $\text{NaHCO}_3$  ; και 10 Glu, ( pH = 7,4 ).

Ενδοκυττάρια καταγραφές πραγματοποιήθηκαν με τον ενισχυτή Axoclamp 2B, χρησιμοποιώντας γυάλινα μικροηλεκτρόδια γεμισμένα με 4M οξικό κάλιο. Η ενδοκυττάρια διέγερση των CA1 πυραμιδικών κυττάρων έγινε με διοχέτευση τετραγωνικού παλμού διάρκειας 500ms και πλάτους 0,4 nA με την τεχνική της καθήλωσης ρεύματος (εικόνα 7).

Η πρόσληψη δεδομένων ( κυματομορφές νευρωνικής απόκρισης ) έγινε σε ψηφιακή μορφή με το πρόγραμμα pCLAMP 6.0, ενώ η αποθήκευση του σήματος σε αναλογική μορφή έγινε με τη χρήση εικονοκαταγραφέα ( video ). Η λίστα των αντίστοιχων αρχείων δεδομένων που λήφθηκαν φαίνονται στον πίνακα I.

Η λήψη των κυματομορφών σε ψηφιακή μορφή ( δυαδικός κώδικας ) έγινε με συχνότητα δειγματοληψίας 2857 Hz ( δηλαδή με περίοδο δειγματοληψίας 0,35 ms, και λήψη 2048 δειγμάτων ανά κυματομορφή – νευρώνα ). Περαιτέρω οι δυαδικού κώδικα δύο ομάδες ( μια για ραχιαίο και μια για κοιλιακό υπόκαμπο ) χρονοσειρές μετατράπηκαν σε ASCII κώδικα με το πρόγραμμα Clamfit 6.0.



Από τον κάθε όρο – δείγμα της κάθε χρονοσειράς του αντίστοιχου χρονοσήματος κάθε νευρώνα και για όλους τους νευρώνες αφαιρέθηκαν οι αντίστοιχες μέσες τιμές των χρονοσειρών. Έτσι οι νέες χρονοσειρές που αποκτήθηκαν δεν περιείχαν την DC συνιστώσα και ήταν μηδενικής διακύμανσης.

Αυτές πλέον οι χρονοσειρές 2048 δειγμάτων αφού μετατράπηκαν σε μορφή «text» μέσω του notepad της Microsoft εισήχθησαν στο πρόγραμμα «dataplore» για την λήψη των φασματικών πυκνοτήτων ισχύος των αντίστοιχων νευρώνων. Η φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density) αποτελεί το φάσμα στην περιοχή της συχνότητας της αντίστοιχης κυματομορφής στο πεδίο του χρόνου. (46, 47). Από τα φάσματα αυτά και μέσω της επιλογής «signal information» του dataplore, λήφθηκαν οι τιμές των παρακάτω παραμέτρων, των δυο ομάδων νευρώνων, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση (non parameter tests κ.τ.λ.), προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι δυο ομάδες ανήκουν σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

- a. POWMAX → Η μέγιστη φασματική πυκνότητα ισχύος (power spectral density) κάθε νευρώνα.
- b. POWMEAN → Η μέση φασματική πυκνότητα ισχύος κάθε νευρώνα.
- c. POWABS → Η ολική ισχύς απόκρισης κάθε νευρώνα (απόλυτο ολοκλήρωμα)

Στο πεδίο του χρόνου και με την ίδια επιλογή «signal information» του dataplore λήφθηκαν οι τιμές τριών ακόμα παραμέτρων, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν επίσης για να διαπιστωθεί η διαφορά των πληθυσμών, στους οποίους ανήκουν οι δύο ομάδες νευρώνων (ραχιαίοι και κοιλιακοί).

- a. MINVOL12 SPK : [ελάχιστη τάση μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> ριπής (spike) κάθε νευρώνα].
- b. MAXVOL : Το μέγιστο δυναμικό απόκρισης κάθε νευρώνα (όσο ακριβές μπορεί να είναι αυτό για δειγματοληψία σήματος, με 2048 δείγματα).
- c. ABSIVOL : Το απόλυτο ολοκλήρωμα της απόκρισης κάθε νευρώνα :  $(\int_a^b v(t) \cdot dt)$



Εκτός των ανωτέρω παραμέτρων στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν και οι κατωτέρω, οι οποίες μάλλον αναδεικνύουν τις διαφορές στις κυματομορφές των δύο ομάδων.

α) DURATION : Συνολική χρονική διάρκεια μεταξύ 1<sup>ης</sup> και τελευταίας ριπής ( spike ) κάθε νευρώνα.

β) INTERV : Μέση τιμή ενδοδιαστημάτων μεταξύ ριπών ( spikes ) κάθε νευρώνα.

γ) TOTAL : Ολικός αριθμός ριπών / αριθμό ριπών στα πρώτα 100ms του ορθογώνιου παλμού διέγερσης.

δ) NOAPPR. : Λόγος χρονικού διαστήματος μη εμφάνισης ριπών προς το χρονικό διάστημα εμφάνισης ριπών.

Τα «non parametric tests» ( Kolmogorof – Smirnov ή Mann – Whitney ) εκτελέστηκαν με τη βοήθεια του στατικού πακέτου SPSS ( Rev 9.0 ).

Με τα tests αυτά έγινε έλεγχος των κάτωθι υποθέσεων :

$H_0$  : τα δεδομένα της αντίστοιχης παραμέτρου ( στο πεδίο του χρόνου ή της ποιότητας ) προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό.

Έναντι της  $H_1$  : τα ως άνω δεδομένα δεν προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό.(48 , 49 , 50 ).

Εφαρμόστηκαν οι μη παραμετρικοί έλεγχοι, διότι το t – test εκτελείται μόνον όταν οι κατανομές και των δυο δειγμάτων ( ανεξάρτητων ) είναι κανονικές, πράγμα το οποίο δεν ισχύει στην περίπτωση μας όπως φαίνεται από τα «tests of normality» των αντίστοιχων παραμέτρων. Μόνον οι τιμές των παραμέτρων MAXVOL ( μέγιστο δυναμικό απόκρισης κάθε νευρώνα ) και στις δυο ομάδες νευρώνων εμφάνισαν κανονικές κατανομές, για αυτό σε αυτές έγινε t – test, οπότε διαπιστώθηκε η διαφορά στις μέσες τιμές της παραμέτρου στους δυο πληθυσμούς.( 48 , 49 , 50 ).

Σημειώνουμε επίσης ότι η συχνότητα στην οποία είχαμε τη μέγιστη ισχύ ήταν  $f_{PMAX} = 1,3957$  Hz σε όλους τους νευρώνες εκτός των :

29020035 → 2,7915 Hz ( ραχιαίος )

18071001 → 11,1662 Hz ( κοιλιακός )

Όλα τα ενδοδιαστήματα των παλμών πυροδότησης ( interspike - intervals) των ραχιαίων και κοιλιακών νευρώνων , μετρήθηκαν με τη βοήθεια των δυο δρομέων ( cursors ) του προγράμματος clampfit και έδωσαν με το EXCEL καμπύλες προσαρμογής εκθετικής μορφής .

Οι εξισώσεις : α) για τους ραχιαίους είναι :  $Y = 6,5351 e^{0,0259X}$

$$( R^2 = 0,9703 )$$

β) Ενώ για τους κοιλιακούς :  $Y = 7,3716 e^{0,0271X}$

$$( R^2 = 0,9779 )$$

Αυτές οι εξισώσεις αποτελούν άριστες γεννήτριες παραγωγής ενδοδιαστημάτων παλμών πυροδότησης για τις τιμές του  $X = 1, 2, 3, 4, \dots$

Οι χρόνοι εμφάνισης των ριπών ( spikes ) κάθε νευρώνα μετρήθηκαν επίσης μέσω του clampfit. Τα σύνολα αυτά ( ένα για κάθε νευρώνα ) έδωσαν μέσω του EXCEL καμπύλες προσαρμογής που ακολουθούν τον εκθετικό νόμο

Οι εξισώσεις αυτών των καμπύλων προσαρμογής είναι :

$$\alpha) Y = 5,7028 e^{0,0372X} \text{ ραχιαίοι } \rightarrow ( R^2 = 0,9668 )$$

$$\beta) Y = 8,6397 e^{0,0369X} \text{ κοιλιακοί } \rightarrow ( R^2 = 0,9605 )$$

Επίσης ερευνήθηκε με την επιλογή scatter plot του SPSS 9.0 αν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανά δύο κάποιων από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν είτε στο πεδίο του χρόνου, είτε στο πεδίο της συχνότητας προκειμένου να διαπιστωθεί η τυχόν εμφάνιση υψηλότερης συγκέντρωσης στα σημεία απεικόνισης της μιας ή και των δυο ομάδων νευρώνων. ( ομαδοποίηση ).

Τα αποτελέσματα για τις παραμέτρους POWMAX και INTERV φαίνονται στη σελίδα 67.

Εκτός των στατιστικών αναλύσεων μεταξύ των δυο ομάδων νευρώνων , όπου διαπιστώθηκε η διαφορά τους ως προς όλες τις ανωτέρω παραμέτρους ( εκτός της MINVOLT12SPK όπου με t – test διαπιστώθηκε η ισότητα των πληθυσμιακών μέσων ), έγιναν και ενδοέλεγχοι εντός της αυτής ομάδας ( ραχιαία ή κοιλιακή ) για τις ίδιες παραμέτρους , προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η διαφορά αυτή είναι χαρακτηριστικό εντός αυτών των ομάδων.



Στα tests αυτά διαπιστώθηκε η ομοιογένεια του πληθυσμού εντός της αυτής ομάδας , και επί πλέον επειδή οι περισσότερες παράμετροι παρουσίασαν κανονικότητα κατανομής , στα t – tests που επακολούθησαν διαπιστώθηκε ότι έχουν και ίσους πληθυσμιακούς μέσους ως προς τις αντίστοιχες παραμέτρους.

Σημειώνουμε επίσης ότι οι τιμές των ενδοδιαστημάτων πυροδότησης ( interspike – interalls ) ακολουθούν κατανομή Poisson και για τους ραχιαίους και για τους κοιλιακούς νευρώνες. Η συνάρτηση κατανομής είναι η :

$F(t) = \lambda \cdot e^{-\lambda t}$  και η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας είναι :

$f(t) = \lambda \cdot e^{-\lambda t} [ d F(t) / d ( t ) = f(t) ]$ . Η  $F(t)$  ισούται με την πιθανότητα να είναι η τυχαία μεταβλητή  $T < t$  όπου  $t$  ένας συγκεκριμένος αριθμός ( τιμή ενδοδιαστήματος ). Η πιθανότητα  $k$  , από τις τιμές των ενδοδιαστημάτων να βρίσκονται στο διάστημα  $t_2 - t_1 = t_a$  είναι :

$$P = \{ k \text{ σε } t_a \} = e^{-\lambda t_a} (\lambda t_a)^k / k!$$

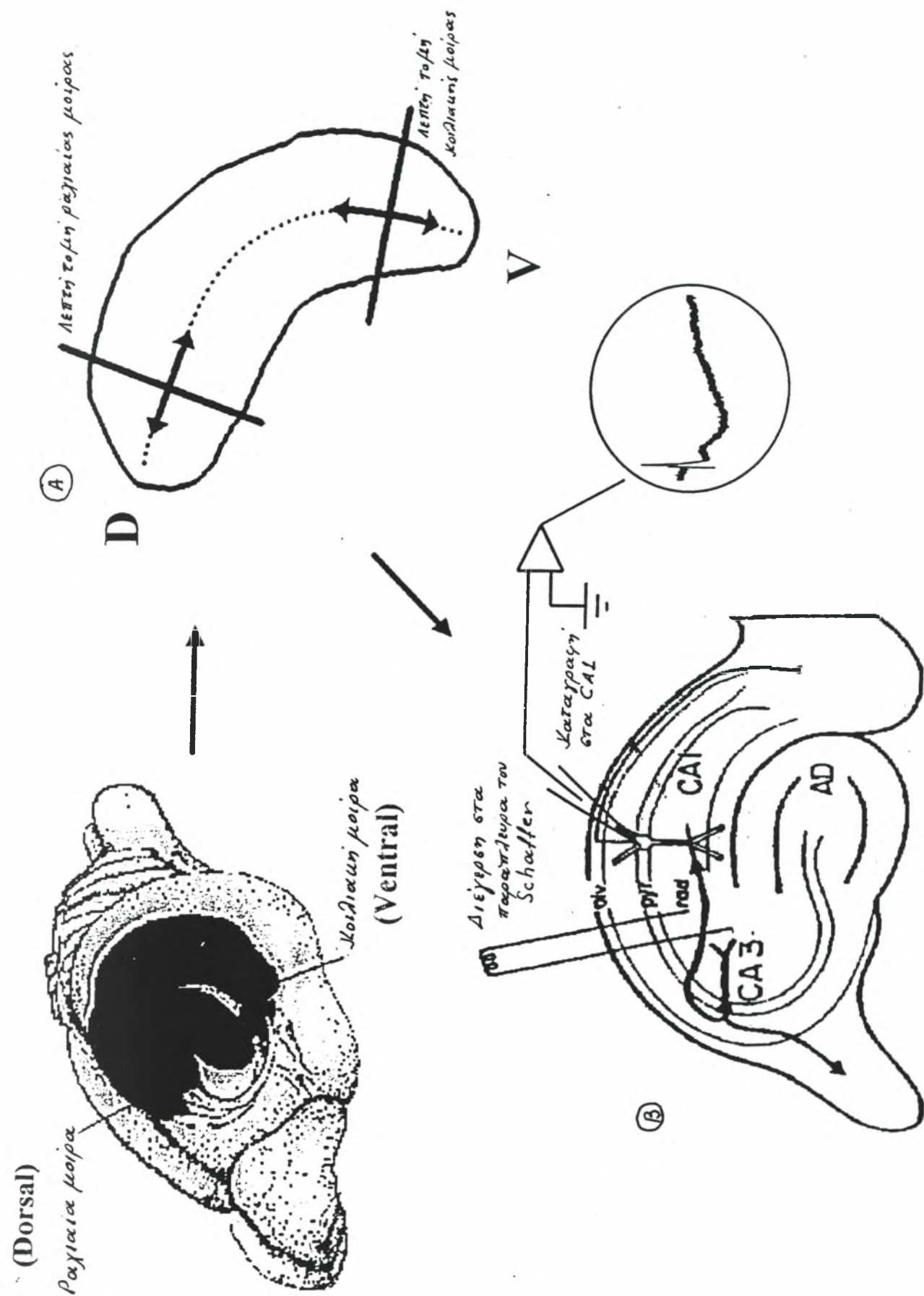
Η παράμετρος  $\lambda = \lim P [ \text{ένα σημείο στο } ( t, t + \Delta t ) ] / \Delta t$   
 $(\Delta t \rightarrow 0)$

Δηλαδή εκφράζει πυκνότητα τιμών ενδοδιαστήματος στο διάστημα  $\Delta t$ . ( 88 ). Οι τιμές στις παραμέτρους βρέθηκαν διαφορετικές για τις δυο ομάδες νευρώνων :

$$\lambda_{\text{ραχ.}} = 0,036089$$

$$\lambda_{\text{κοιλ.}} = 0,027015$$

Αυτό σημαίνει ότι οι τιμές του ενδοδιαστήματος παρουσιάζουν μεγαλύτερη πυκνότητα στους ραχιαίους από ό,τι στους κοιλιακούς , των οποίων τα ενδοδιαστήματα έχουν μεγαλύτερη διάχυση τιμών. Ίσως αυτό έχει σχέση με το μεγαλύτερο χρονικό εύρος εκφόρτισης των κοιλιακών και την συνεχή αύξηση των ενδοδιαστημάτων προς το πέρας της εκφόρτισης ( άνοιγμα κυματομορφής , αυτό φαίνεται και από τις αντίστοιχες εκθετικές συναρτήσεις των ενδοδιαστημάτων).(εικ.13,19)



Εικόνα 6. Α. Μέθοδος λήψης λεπτών τομών ραχιαίας και κοιλιακής μοίρας.

Β. Σχεδιάγραμμα Ενδ. Καταγραφής



## 2.1 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΥΧΑΙΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ( 45 , 46 , 47 )

1.) Επεξεργασία τυχαίου σήματος : Μια κοινή τεχνική για την επεξεργασία των κυματομορφών στο πεδίο του χρόνου , είναι να μετασχηματισθούν αυτές στις ισοδύναμες τους στην περιοχή της συχνότητας. Εξαρτώμενο από τον τύπο του σήματος ( περιοδικό ή ετεριοδικό ή τυχαίο ) αυτό αντιστοιχεί στο να βρεθούν οι αναπαραστάσεις της σειράς Fourier και ο μετασχηματισμός Fourier.( εικόνα 8 ). Η έκδοση του σήματος στην περιοχή της συχνότητας ( φάσμα ) είναι σε ορισμένες περιπτώσεις πιο εύκολο να ερμηνευτεί και να χαρακτηριστεί. Μερικά από τα σήματα της φύσης , όπως τα ηλεκτροφυσιολογικά είναι τυχαία. Αυτά είναι απρόβλεπτα και συνήθως παριστάνονται με κατανομή πιθανοτήτων. Μπορεί για αυτά να χρησιμοποιηθεί η φασματική πυκνότητα ισχύος ( power spectral density ) για την περιγραφή τους στο πεδίο συχνοτήτων.

Η συνάρτηση φασματικής πυκνότητας ισχύος ορίζεται ως μετασχηματισμός Fourier της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης του σήματος :

$$G_x(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) e^{-2\pi j f \tau} d\tau \quad (1)$$

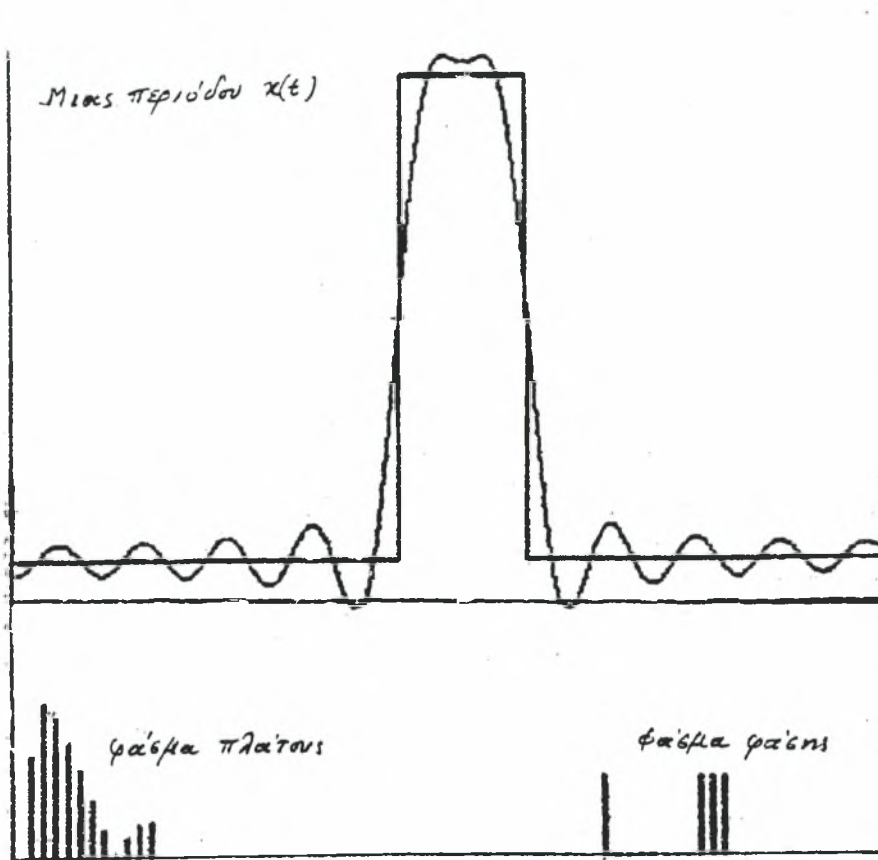
Όπου η  $R_{xx}(\tau)$  η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης τέτοια ώστε :

$$\int_{-\infty}^{\infty} |R_{xx}(\tau)| d\tau < \infty \quad (2)$$

Η μέση ισχύς πλάτους του σήματος δίδεται από τη σχέση

$$S_x = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_{-T/2}^{T/2} x^2(t) dt = R_{xx}(0) = \int_{-\infty}^{\infty} G_x(f) df \quad (3)$$

Στην παρούσα μελέτη , η φασματική πυκνότητα ισχύος ( power spectral density ) που αναφέρθηκε στη «μέθοδο» , αποτελεί η συνάρτηση  $G_x(f)$  της σχέσης ( 1 ) , ενώ το περιεχόμενο της παραμέτρου POWABS είναι η συνάρτηση  $S_x$  της σχέσης ( 3 ). Η λήψη αυτών στο πεδίο του χρόνου έγινε με το πρόγραμμα dataplore , όπως αναφέρθηκε νωρίτερα.



Εικόνα 8. Παράδειγμα μετατροπής ορθογώνιας κυματομορφής (μιας περιόδου) σε σειρά Fourier (10 συντελεστών). (εμφαίνονται και τα φάσματα πλάτους και φάσης).

2.) Kolmogorov – Smirnov test (49) : Το test Kolmogorov – Smirnov ( KS - test ) επιχειρεί να προσδιορίσει εάν δυο σύνολα δεδομένων διαφέρουν σημαντικά. Το KS - test έχει το πλεονέκτημα να μη λάβει υπ' όψιν την υπόθεση σχετικά με το είδος της κατανομής των δεδομένων. ( τεχνικά μιλώντας είναι ένα μη – παραμετρικό τεστ - non parametrical and distribution free ). Το t – test ενώ είναι περισσότερο ευαίσθητο , αν εφαρμοστεί σε μη κανονικά δεδομένα είναι δυνατόν να αυξηθεί ο κίνδυνος σφάλματος. Περιπτώσεις κατά τις οποίες είναι λάθος να εμπιστευτείς τα αποτελέσματα του t – test είναι :

- Όταν τα δύο σύνολα δεδομένων δεν διαφέρουν ως προς τον μέσο αλλά προς κάτι άλλο.
- Όταν οι δυο ομάδες δεδομένων είναι μικρές σε μέγεθος ( λίγες μετρήσεις ), οι οποίες διαφέρουν ως προς το μέσο , αλλά ουσιαστικά η μη κανονική κατανομή σκεπάζει τη διαφορά.

3.) Mann – Whitney test (50) : Είναι επίσης ένα μη παραμετρικό test ( ανεξάρτητο της κατανομής ) το οποίο χρησιμοποιείται για να συγκρίνει δυο ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων. Αυτό χρησιμοποιεί τις τάξεις ( ranks ) των δεδομένων καλύτερα από τα ακατέργαστα δεδομένα , για να υπολογίσει στατιστικά. Δεν είναι ένα ισχυρό εργαλείο όπως το t – test. Ουσιαστικά ελέγχει την ισότητα της κεντρικής τάσης ( central tendency ) των δυο ομάδων δεδομένων.

Και στα δυο προηγούμενα στατιστικά tests ελέγχονται οι υποθέσεις :

$H_0$  : Τα δύο σύνολα δειγμάτων προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό με εναλλακτική την

$H_1$  : Τα δύο σύνολα δειγμάτων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς.

Η υπόθεση  $H_0$  ισχύει εφόσον η υπολογισμένη σημαντικότητα ( significance ) από το πρόγραμμα ( SPSS 9.0 ) , βάση των δεδομένων , είναι η μεγαλύτερη του 0,05 ( επίπεδο σημαντικότητας 5% ) , διαφορετικά ισχύει η  $H_1$ .



### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ( 48 )

Στη συνέχεια ακολουθούν διάφοροι πίνακες με τις τιμές των αντίστοιχων παραμέτρων στο πεδίο του χρόνου και της συχνότητας. Αυτοί οι πίνακες ( II , III ) χρησιμοποιήθηκαν για τις στατιστικές αναλύσεις ( non parametric tests κ.τ.λ. ), και των οποίων τα αποτελέσματα φαίνονται στις σελίδες 44 ως 54.

Ο πίνακας I εμφανίζει τα αρχεία των νευρωνικών αποκρίσεων ραχιαίων και κοιλιακών που αναλύθηκαν για την διαπίστωση της τυχόν ύπαρξης ενδογενούς διαφοράς στις δυο ομάδες νευρώνων.

Στις εικόνες 9 – 20 φαίνεται από ένα παράδειγμα για ραχιαίο και ένα για κοιλιακό νευρώνα , για τα ακόλουθα :

1. Κυματομορφή - απόκρισης με την DC συνιστώσα.
2. Κυματομορφή - απόκρισης χωρίς την DC συνιστώσα.
3. Η καμπύλη φασματικής πυκνότητας ισχύος ( power spectrum ).
4. Η κυματομορφή – απόκρισης με προσθήκη φίλτρου SNR ( Simple noise reduction ) κατά του θορύβου του σήματος.
5. «Γεννήτριες» παραγωγής ενδοδιαστημάτων παλμών πυροδότησης ( interspike – interalls ) και χρόνου εμφάνισης των παλμών αυτών με τις αντίστοιχες εξισώσεις ( εκθετικές ) των καμπυλών προσαρμογής τους.

Στην εικόνα 21 εμφανίζεται ένα διάγραμμα σκέδασης ( scatter plot ) ως προς τις παραμέτρους POWMAX – INTERV των ραχιαίων και κοιλιακών νευρώνων.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

Cell	File number	Trace	Step	Samples / Channel	RPM	Drug	Comments
<b>Ραχιαίος</b>							
Dec , 3 99 c4	03129051	T9	0,4	2048	-57	Control	
Feb 24 , 00 c1	22020003	T9	0,4	2048	-60	Control	
Feb 24 , 00 c2	22020019	T9	0,4	2048	-62	Control	
Feb 25 , 00 c1	25020011	T9	0,4	2048	-56	Control	
Feb 28 , 00 c1	28020018	T9	0,4	2048	-61	Control	
Feb 28 , 00 c2	28020034	T9	0,4	2048	-65	Cocktail	
Feb 29 , 00 c1	29020010	T9	0,4	2048	-62	Control	
Feb 29 , 00 c2	29020035	T9	0,4	2048	-63	Cocktail	
Mar 2 , 00 c3	02030058	T9	0,4	2048	-63	Control	
Mar 2 , 00 c4	02030077	T9	0,4	2048	-67	Cocktail	
Mar 3 , 00 c1	03030021	T9	0,4	2048	-67	Control	
Mar 3 , 00 c3	03030097	T9	0,4	2048	-67	Cocktail	
Apr 24 , 00 c1	24040000	T9	0,4	2048	-62	Control	
Jul 10 , 00 c1	10070008	T9	0,4	2048	-60	Control	Out of balance
Jul 11 , 00 c1	11070002	T9	0,4	2048	-61	Control	
Jul 13 , 00 c1	13070002	T9	0,4	2048	-61	Control	
Mar 8 , 01 c1	08031009	T9	0,4	2048	-62	Control	Out of balance
<b>Κοιλιακός</b>							
Dec 3 , 99 c5	03129069	T9	0,4	2048	-61	Control	
Feb 24 , 00 c3	22020023	T9	0,4	2048	-63	Control	
Feb 28 , 00 c4	28020099	T9	0,4	2048	-69	Cocktail	
Feb 28 , 00 c6	28020124	T9	0,4	2048	-64	Cocktail	
Feb 29 , 00 c6	29020113	T9	0,4	2048	-65	Cocktail	
Mar 2 , 00 c1	02030009	T9	0,4	2048	-65	Control	
Mar 2 , 00 c2	02030033	T9	0,4	2048	-61	Cocktail	
Mar 3 , 00 c4	03030117	T9	0,4	2048	-63	Cocktail	
Jul 12 , 01 c2	10071017	T4	0,4	2048	-65	Control	
Jul 17 , 01 c1	17071000	T4	0,4	2048	-66	Control	Accommod
"	17071009	T4	0,4	2048	"	Control	Non-accommod
Jul 17 , 01 c3	17071027	T4	0,4	2048	-67	Control	
Jul 18 , 01 c1	18071001	T4	0,4	2048	-57	Control	
Jul 18 , 01 c2	18071019	T4	0,4	2048	-69	Control	

## ΠΙΝΑΚΑΣ II

Εμφαίνει τις τιμές των αντίστοιχων παραμέτρων ανά νευρώνα στο πεδίο του χρόνου

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

A/A	ΑΡΧΕΙΟ ΝΕΥΡΩΝΑ	DURATION	INTERV	TOTAL	NOAPPR	MAXVOL	ABSIVOL	MINVOL 12 SPK
1	02030058	128,80	18,40	1,14	2,8085	95,1682	10232,9	0,7307
2	08031009	25,20	12,60	1,00	10,5483	82,0035	9486,81	9,5035
3	22020003	147,00	24,50	1,40	2,2844	85,9882	10833,3	1,6132
4	28020034	366,80	73,36	1,50	0,2971	81,0275	13121,4	2,215
5	02030077	113,40	22,68	1,20	3,1149	100,216	12179,2	-0,0963
6	10070008	54,60	27,30	1,20	6,6170	96,3051	5072,1	0,0551
7	22020019	478,80	26,60	2,375	0,0400	95,2135	11197,6	-5,599
8	29020010	124,60	24,92	1,20	2,9340	74,3438	13039,5	-2,3437
9	03030021	471,60	117,95	1,6666	0,0084	85,1624	15268,9	4,2249
10	24040000	96,60	19,32	1,00	3,9722	101,586	24951,4	9,0235
11	29020035	68,60	17,15	1,00	5,9141	93,4802	11634,2	5,2927
12	11070002	484,40	96,88	1,50	0,0170	92,8521	8268,7	-3,4604
13	25020011	228,20	32,60	1,60	1,1566	83,4929	8321,56	-3,9446
14	03030097	25,20	23,80	1,25	3,7733	96,9768	12532,8	2,2893
15	13070002	119,00	23,80	1,20	3,1149	93,5311	10823,9	3,2811
16	28020018	439,60	48,8444	2,00	1,0153	79,3652	19640,9	3,3027
17	031290051	117,60	23,52	1,20	2,9340	69,9824	9365,88	4,6074

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

A/A	ΑΡΧΕΙΟ ΝΕΥΡΩΝΑ	DURATION	INTERV	TOTAL	NOAPPR	MAXVOL	ABSIVOL	MINVOL 12 SPK
1	02030009	396,20	49,5250	1,80	0,2135	85,4763	27229,3	-2,0862
2	18071001	278,60	69,65	2,50	0,6966	71,8326	5269,5	0,7076
3	28020124	267,40	66,85	1,6666	0,7810	62,4908	8712,55	6,8033
4	02030033	88,20	22,05	1,25	3,9041	95,7024	16107,6	12,7649
5	17071000	93,80	23,45	1,00	4,1142	79,7424	16781,8	2,9299
6	18071019	156,80	52,2667	1,3333	1,9586	83,3339	10598,6	3,2714
7	29020113	485,80	32,3867	3,20	0,0141	89,1523	25855,6	-3,2227
8	03030117	369,60	41,0667	2,00	0,3358	89,3022	15264,3	2,8022
9	17071009	473,20	36,40	2,80	0,0529	62,2735	20402,9	-2,6015
10	03129069	453,60	37,80	3,25	0,0914	73,9531	15848,6	2,9531
11	22020023	159,60	17,7333	1,4285	2,0598	86,9203	13406,6	-0,3297
12	10071017	217,00	31,00	1,60	1,1963	68,122	18697,7	1,747
13	17071027	392,00	65,3333	2,3333	0,2517	82,5633	10458,9	2,4383
14	28020099	382,20	76,44	2,00	0,2517	87,8328	19515,7	6,7078

### ΠΙΝΑΚΑΣ III

Εμφαίνει τις τιμές των αντίστοιγων παραμέτρων ανά νευρώνα στο πεδίο της συχνότητας

#### PAXIAIOS

A/A	ΑΡΧΕΙΟ ΝΕΥΡΩΝΑ	POWMAX	POMEAN	POW ABS
1	02030058	24639,2	111,30	5,56227
2	08031009	12082,5	50,8409	25,408
3	22020003	1770,1	96,0332	47,9932
4	28020034	25728,5	119,67	59,8058
5	02030077	19036,0	100,435	50,1932
6	10070008	2396,6	26,0608	13,0241
7	22020019	10555,0	281,487	140,675
8	29020010	38495,8	101,015	50,4828
9	03030021	34403,1	132,944	66,4396
10	24040000	103846,0	259,467	129,67
11	29020035	15789,6	70,9818	35,4736
12	11070002	6073,91	84,4757	42,2172
13	25020011	35143,2	105,238	52,5935
14	03030097	19367,9	91,4042	45,6798
15	13070002	35143,2	105,238	52,5935
16	28020018	62636,5	244,735	122,308
17	03129051	10635,2	58,925	29,4481

#### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

A/A	ΑΡΧΕΙΟ ΝΕΥΡΩΝΑ	POWMAX	POMEAN	POW ABS
1	02030009	133793,0	414,668	207,233
2	18071001	4401,76	63,7418	31,8553
3	28020124	12565,5	66,340	33,1538
4	02030033	76520,1	161,869	80,895
5	17071000	51118,6	144,299	72,1141
6	18071019	16430,5	81,6935	40,8268
7	29020113	118316	503,058	251,406
8	03030117	39102,3	199,203	99,5528
9	17071009	74665,8	339,341	169,588
10	03129069	59910,9	245,625	122,752
11	22020023	56959,7	163,035	81,4779
12	10071017	60098,9	233,828	116,857
13	17071027	17463,4	140,796	70,3637
14	28020099	62477,7	259,753	125,315

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : DURATION ( χρονικό διάστημα μεταξύ 1ης και τελευταίας ριπής (spike) κάθε νευρώνα )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 209,4235 ± 40,3138 ( Std. Error mean = 40,3138 )

Std. Deviation = 166,2180

Minimum = 25,20

Maximum = 484,40

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,000 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,819 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 301,000 ± 37,3154 ( Std. Error mean = 37,3154 )

Std. Deviation = 139,6215

Minimum = 88,20

Maximum = 485,80

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,192 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,155 > 0,05

### Non parametrical test ( ραχιαίοι & κοιλιακοί )

Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,027 < 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική, ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία, ως προς την παράμετρο αυτή.
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά το Kolmogorov – Smirnov test, για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ :** INTERV ( μέση τιμή ενδοδιαστημάτων πυροδότησης  
(Interspike – Interrals ) κάθε νευρώνα )

### **ΡΑΧΙΑΙΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 37,30732 ± 7,3029 ( Std. Error mean = 7,3029 )

Std. Deviation = 30,1104

Minimum = 12,600

Maximum = 117,950

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,000 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 1,000 > 0,05

### **ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 44,4251 ± 5,1283 ( Std. Error mean = 5,1283 )

Std. Deviation = 19,1885

Minimum = 17,7333

Maximum = 76,4400

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,767 > 0,05

### **Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί)**

Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,033 < 0,05

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική, ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία, ως προς την παράμετρο αυτή.
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά το Kolmogorov – Smirnov test, για επίπεδο σημαντικότητας 5%.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : TOTAL (Ολικός αριθμός ρυτών (spikes)/ τον αριθμό αυτών στο 1<sup>ο</sup> πέμπτο του παλμού διέγερσης )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 1,3783 ± 0,09001 ( Std. Error mean = 0,09001)

Std. Deviation = 0,371131

Minimum = 1,000

Maximum = 2,3750

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,024 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,439 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 2,0116 ± 0,1911 ( Std. Error mean = 0,1911 )

Std. Deviation = 0,7150

Minimum = 1,000

Maximum = 3,2500

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,385 > 0,05

### Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί )

Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,029 < 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική , ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία , ως προς την παράμετρο αυτή.
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά το Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ :** NOAPPR (Λόγος χρον. διαστ. μη εμφάνισης ριπών (spikes)  
προς αυτό εμφάνισης ριπών, με ορια. τα πέρατα του ορθογώνιου παλμού διέγερσης)

### **ΡΑΧΙΑΙΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 2,9735 ± 0,6695 ( Std. Error mean = 0,6695)

Std. Deviation = 2,7604

Minimum = 0,0084

Maximum = 10,5483

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,123 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,226 > 0,05

### **ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 1,1373 ± 0,37035 ( Std. Error mean = 0,37035 )

Std. Deviation = 1,38573

Minimum = 0,0141

Maximum = 4,1142

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,023 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,155 > 0,05

### **Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί)**

Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,027 < 0,05

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μεγαλύτερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική, ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία, ως προς την παράμετρο αυτή.
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά το Kolmogorov – Smirnov test, για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : MAXVOL (Το μέγιστο δυναμικό απόκρισης, κάθε νευρώνα)

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 88,6291 ± 2,2417 ( Std. Error mean = 2,2417 )

Std. Deviation = 9,2429

Minimum = 69,9824

Maximum = 101,5860

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,055 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 1,00 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 79,90699 ± 2,811753 ( Std. Error mean = 2,811753 )

Std. Deviation = 10,5206

Minimum = 62,2735

Maximum = 95,7024

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,155 > 0,05

#### Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί )

A) Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,053 > 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,040 < 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μεγαλύτερη αυτής στους κοιλιακούς.

2. Η κατανομή και των δυο ομάδων είναι κανονική.

3. οι δύο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά Mann – Whitney test ( και οριακά κατά Kolmogorov – Smirnov test ).

4. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παραμετρο αυτή.

5. Το t – test δυο ανεξάρτητων δειγμάτων έδωσε Sig= 0,020 < 0,05. Συνεπώς οι μέσες τιμές της παραμέτρου στους δυο πληθυσμούς διαφέρουν , για επίπεδο σημαντικότητας 5%

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ :** ABSIVOL ( Απόλυτο ολοκλήρωμα της καμπύλης απόκρισης  
κάθε νευρώνα )

### **ΡΑΧΙΑΙΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 12115,944 ± 1109,0903 ( Std. Error mean = 1109,0903 )

Std. Deviation = 4572,8964

Minimum = 5072,100

Maximum = 24951,400

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,012 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,129 > 0,05

### **ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 16,010,689 ± 1654,6535 ( Std. Error mean = 2,811753 )

Std. Deviation = 6191,1466

Minimum = 5269,5000

Maximum = 27229,300

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### **3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,767 > 0,05

#### **Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί )**

A) Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,014 < 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,048 < 0,05

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παράμετρο αυτή.
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά Mann – Whitney και Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : POWMAX (Μέγιστη «Power spectral density» κάθε νευρώνα )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 26826,106 ± 5960,3514 ( Std. Error mean = 5960,3514 )

Std. Deviation = 24575,158

Minimum = 2396,600

Maximum = 103846,00

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,024 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,617 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 54706,940 ± 10152,523 ( Std. Error mean = 10152,523 )

Std. Deviation = 37987,263

Minimum = 4401,7600

Maximum = 133793,00

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,767 > 0,05

#### Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί )

A)Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,004 < 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,029 < 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.

2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική ενώ των κοιλιακών κανονική.

3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παράμετρο αυτή.

4. οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά Mann – Whitney και Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ**

**ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : POWMEAN (Μέση τιμή «Power spectral density» κάθε νευρώνα)**

### **ΡΑΧΙΑΙΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 120,1731 ± 17,6602 ( Std. Error mean = 17,6602 )

Std. Deviation = 72,8149

Minimum = 26,0608

Maximum = 281,4870

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,002 < 0,05

( with Lilliefors correction )

**3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,617 > 0,05

### **ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ**

#### **1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :**

mean = 214,8450 ± 34,7600 ( Std. Error mean = 34,7600 )

Std. Deviation = 130,06

Minimum = 63,7418

Maximum = 503,058

#### **2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :**

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

**3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ :** Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 1,00 > 0,05

#### **Non parametrical test ( ραχιαίοι & κοιλιακοί )**

A) Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,004 < 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,026 < 0,05

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.

2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική ενώ των κοιλιακών κανονική.

3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παράμετρο αυτή.

4. οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά Mann – Whitney και Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : POWABS (Απόλυτο ολοκλήρωμα «Power spectral density» κάθε νευρώνα )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 60,0572 ± 8,8258 ( Std. Error mean = 8,8258 )

Std. Deviation = 36,3897

Minimum = 13,0241

Maximum = 140,6750

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,002 < 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,617 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 107,3850 ± 17,3715 ( Std. Error mean = 17,3715 )

Std. Deviation = 64,9983

Minimum = 31,8553

Maximum = 251,4060

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 1,000 > 0,05

#### Non parametrical test ( ραχιαίοι & κοιλιακοί )

A) Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,004 < 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,026 < 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.
2. Η κατανομή των ραχιαίων μη κανονική ενώ των κοιλιακών κανονική.
3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παράμετρο αυτή.
4. οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από διαφορετικούς πληθυσμούς κατά Mann – Whitney και Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : MINVOL12SPK (Ελάχιστη τιμή τάσης μεταξύλης και 2ης ρυπής (spike) κάθε νευρώνα )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 1,805594 ± 1,019575 ( Std. Error mean = 1,019575 )

Std. Deviation = 4,203815

Minimum = - 5,5990

Maximum = 9,5035

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,002 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,819 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 2,491814 ± 1,134538 ( Std. Error mean = 1,134538 )

Std. Deviation = 4,245024

Minimum = -3,2227

Maximum = 12,7649

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,85 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,767 > 0,05

### Non parametrical test ( ραχιαίοι & κοιλιακοί )

A) Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,851 > 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,830 > 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους σχετικά μικρότερη αυτής των κοιλιακών.
2. Η κατανομή και των δυο ομάδων νευρώνων κανονική.
3. τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς τη μέση τιμή της παραμέτρου αυτής.
4. οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από : ίδιους πληθυσμούς κατά Mann – Whitney και Kolmogorov – Smirnov test , για επίπεδο σημαντικότητας 5%
5. το t – test ( λόγω κανονικότητας των κατανομών ) έδωσε Sig = 0,656 > 0,05 άρα οι πληθυσμιακοί μέσοι των δυο ομάδων είναι ίσοι.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ( 1433 δείγματα)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ : ABSIVOL (Απόλυτο ολοκλήρωμα της καμπύλης απόκρισης  
κάθε νευρώνα )

### ΡΑΧΙΑΙΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 4654,131 ± 390,4458 ( Std. Error mean = 390.4458 )

Std. Deviation = 1609,849

Minimum = 2142,52

Maximum = 8345,47

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,053 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,712 > 0,05

### ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ

#### 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ :

mean = 5990,814 ± 607,9218 ( Std. Error mean = 6071,9218 )

Std. Deviation = 2474,635

Minimum = 3088,29

Maximum = 11604,40

#### 2. TEST ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ :

Kolmogorov – Smirnov → Sig = 0,200 > 0,05

( with Lilliefors correction )

#### 3. TEST ΤΥΧΑΙΟΤΗΤΑΣ : Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,767 > 0,05

### Non parametrical test (ραχιαίοι & κοιλιακοί)

A)Two – Sample Kolmogorov – Smirnov → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,113 > 0,05

B) Mann – Whitney → Exact. Sig ( 2 – tailed ) = 0,100 > 0,05

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η δειγματική μέση τιμή της παραμέτρου στους ραχιαίους σχετικά μικρότερη αυτής στους κοιλιακούς.

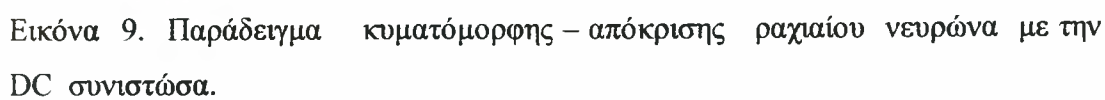
2. Η κατανομή των ραχιαίων και των κοιλιακών κανονική.

3. Τα δείγματα και των δυο ομάδων νευρώνων είναι τυχαία ως προς την παράμετρο αυτή.

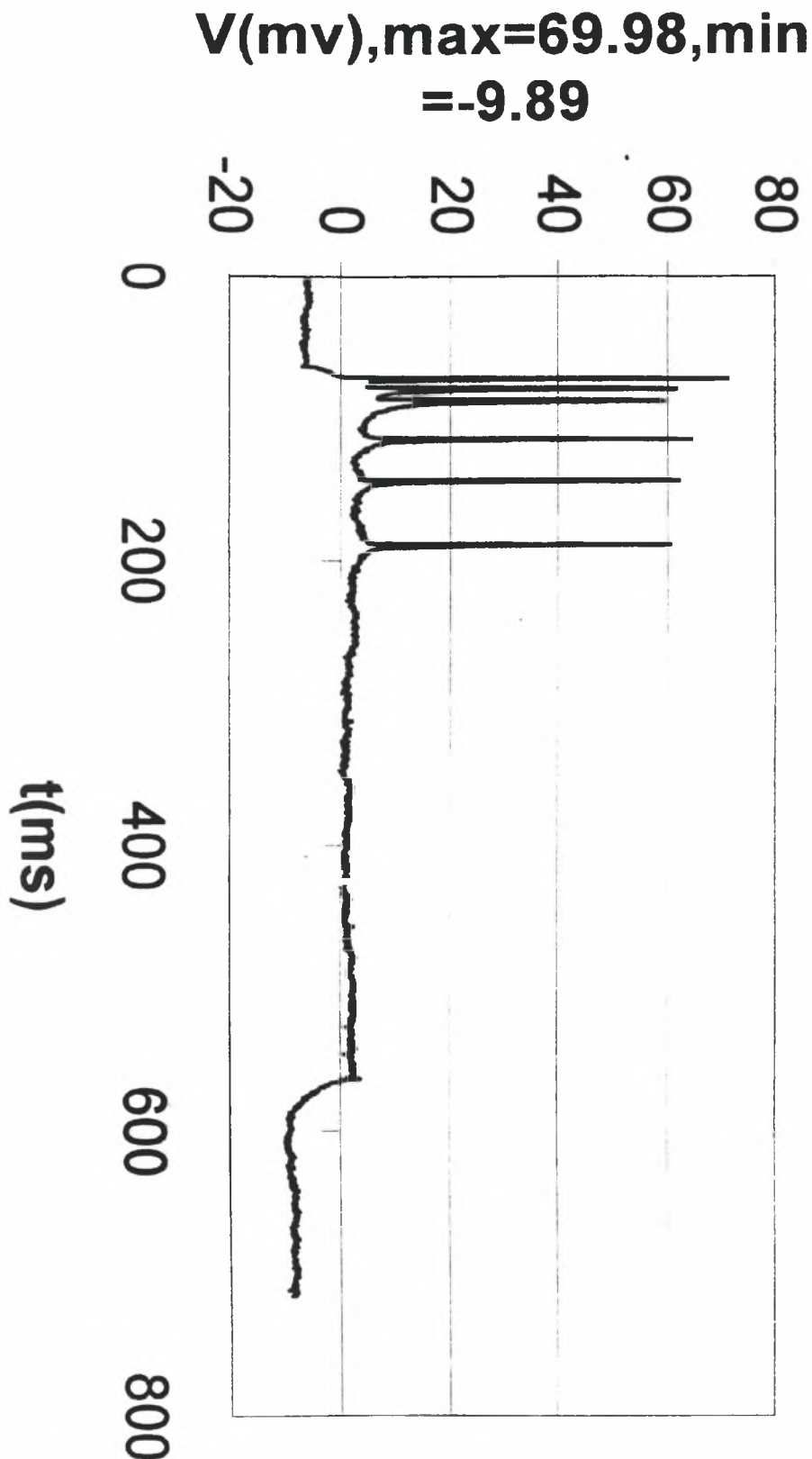
4. Οι δυο ομάδες νευρώνων προέρχονται από όμοιους πληθυσμούς. Το t – test έδωσε Sig = 0,66 > 0,05 άρα οι μέσες τιμές των πληθυσμών είναι ίσες.



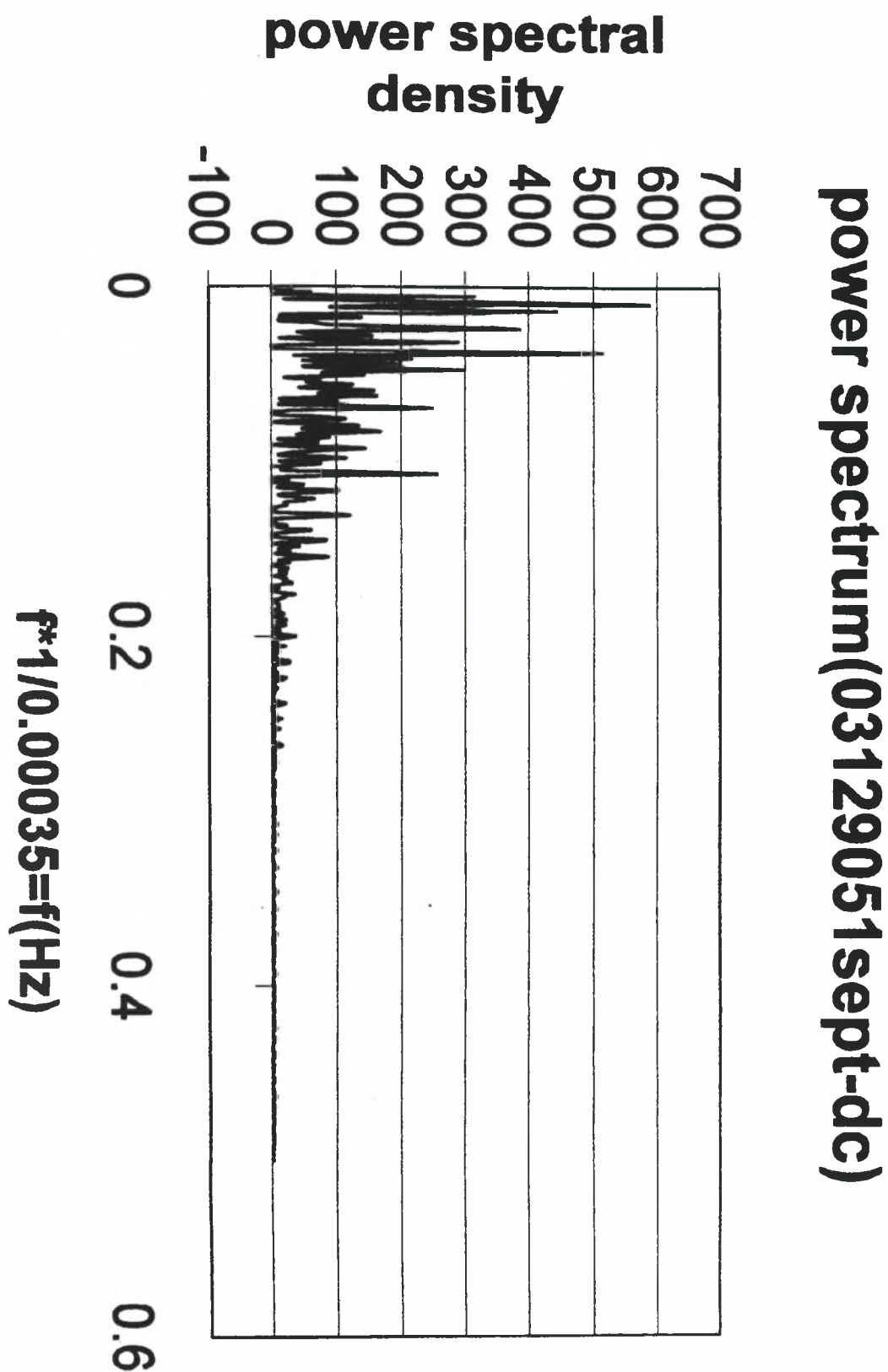
**03129051sept+DC**



03129051sept-DC



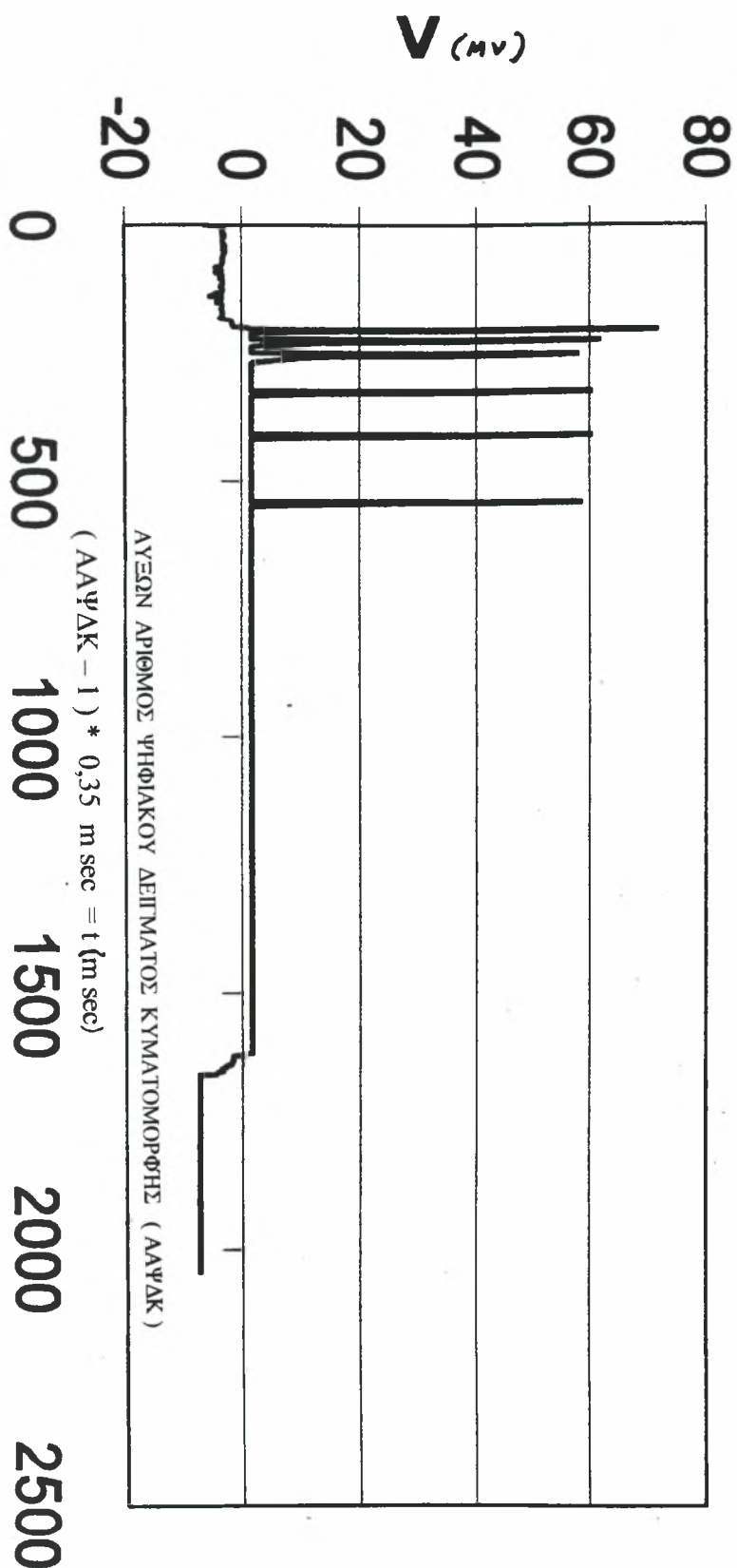
Εικόνα 9α. Παράδειγμα κυματομορφής – απόκρισης ραχιαίου νευρώνα χωρίς την DC συνιστώσα.



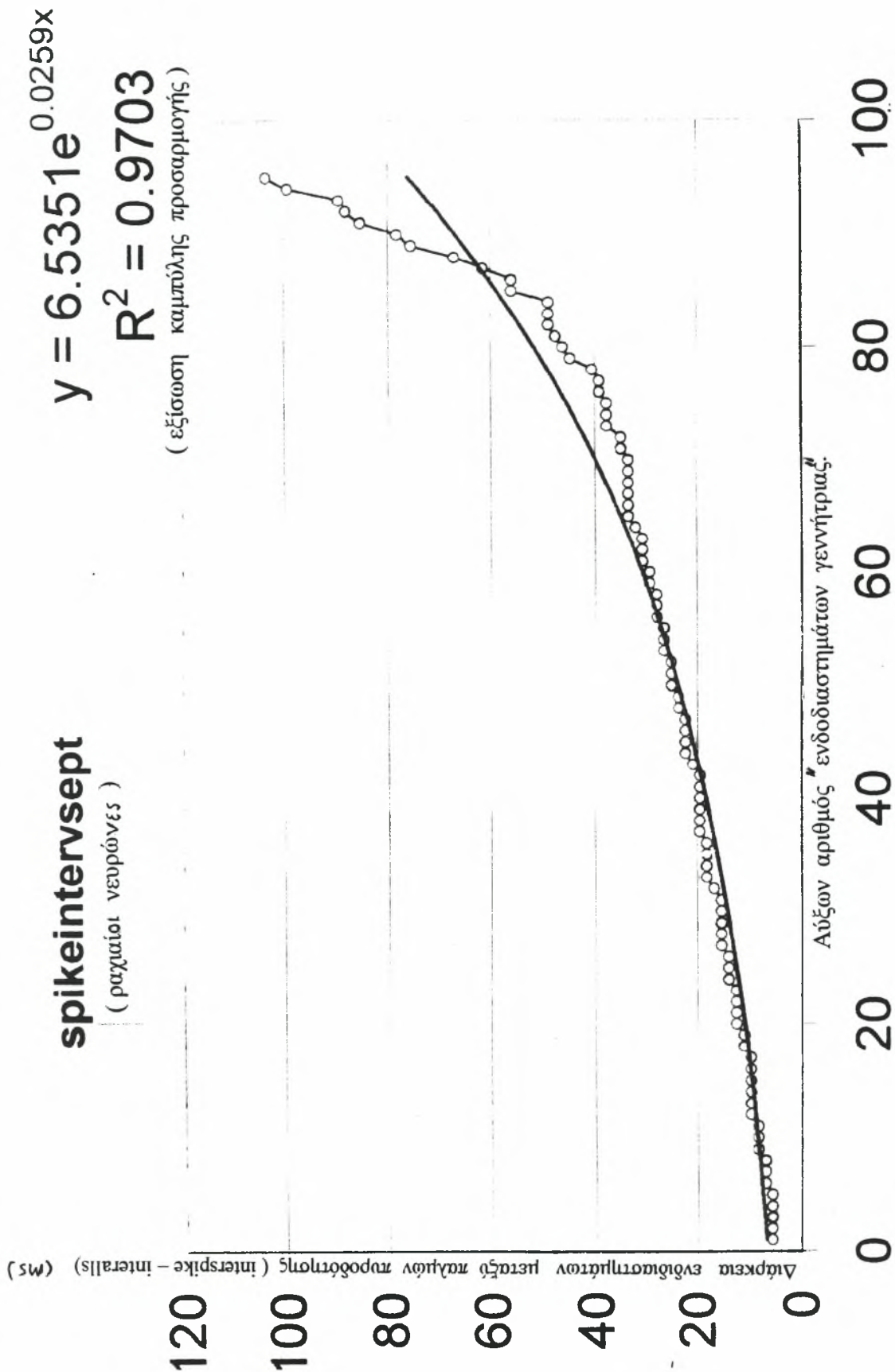
Εικόνα 10. Παράδειγμα φασματικής πυκνότητας ισχύος ( power spectral density or power spectrum) ραχιαίου νευρώνα, μετά την προσθήκη band pass FIR φίλτρου ( ζωνοπερατό φίλτρο : 1,1429 έως 1428,57Hz).



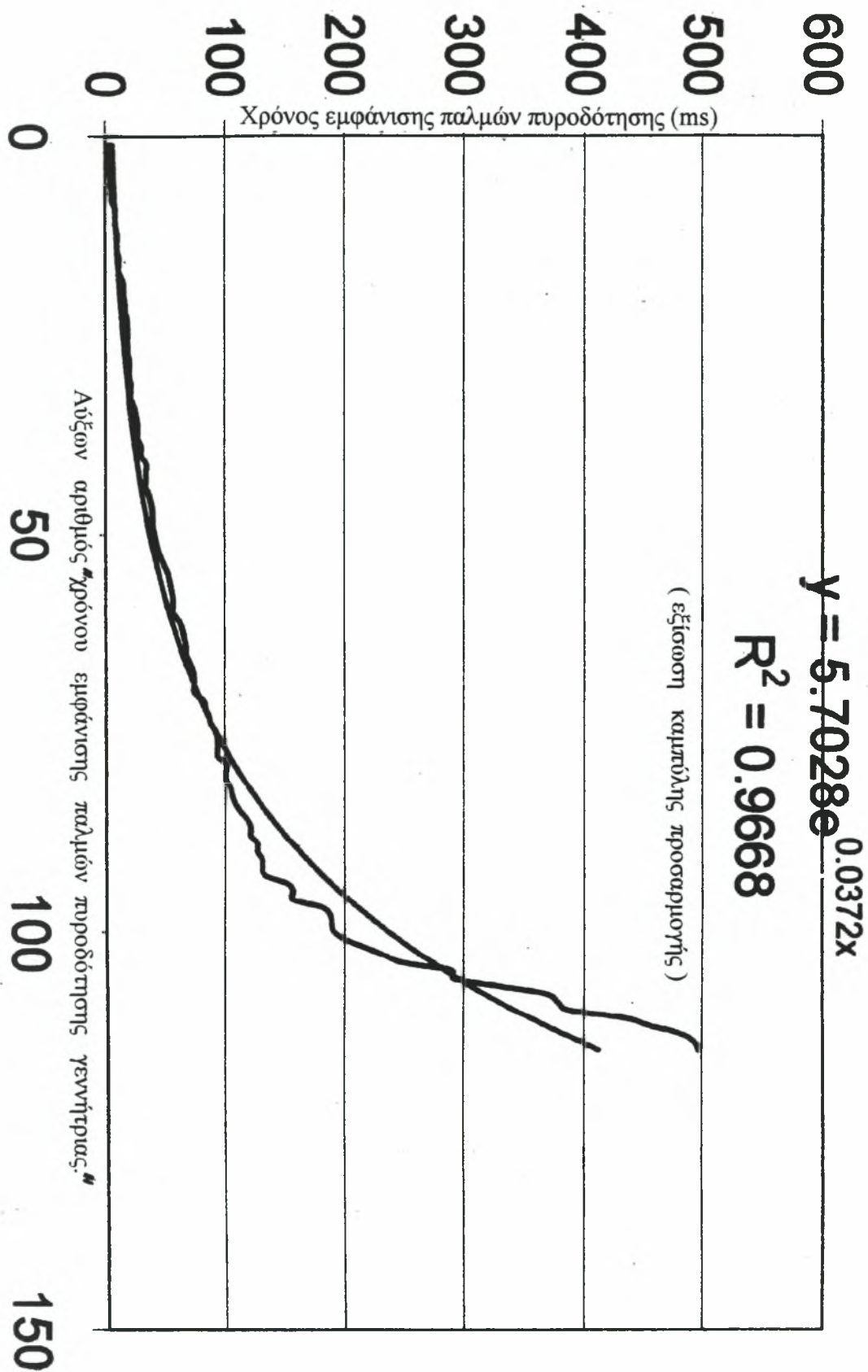
## SNR(03129051sept-DC)



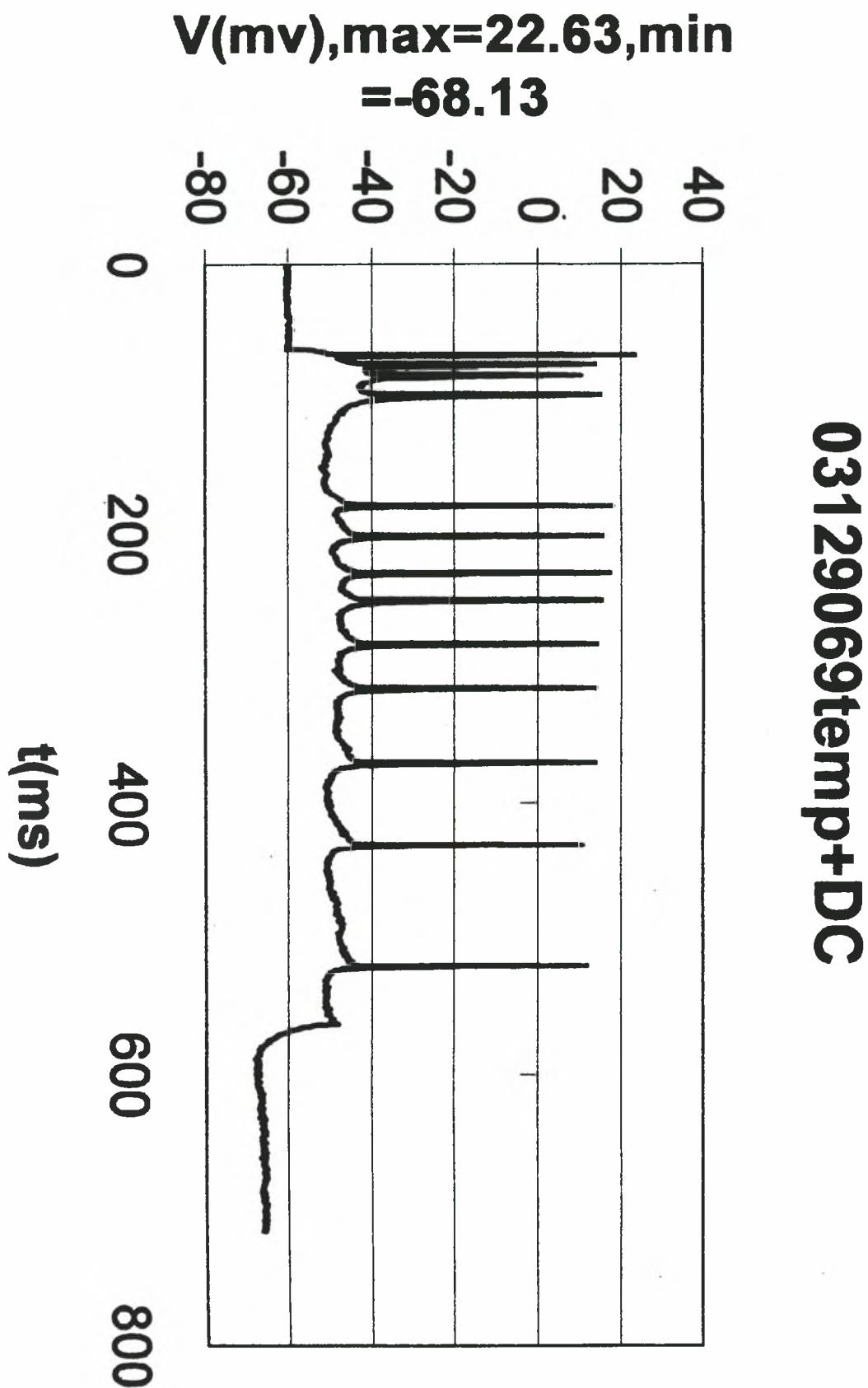
Εικόνα 12. Παράδειγμα κυματομόρφης - απόκρισης ραχιαίου νευρώνα μετά την προσθήκη φίλτρου SNR ( simple noise reduction ) κατά του θορύβου του σήματος φαίνονται καθαρά τα δυναμικά πυροδότησης ( firing ).



Εικόνα 13. «Γεννήτρια» παραγωγής ενδοδιαστημάτων παλμών πυροδότησης (interspike – interalls ) στους ραχιαίους νευρώνες.

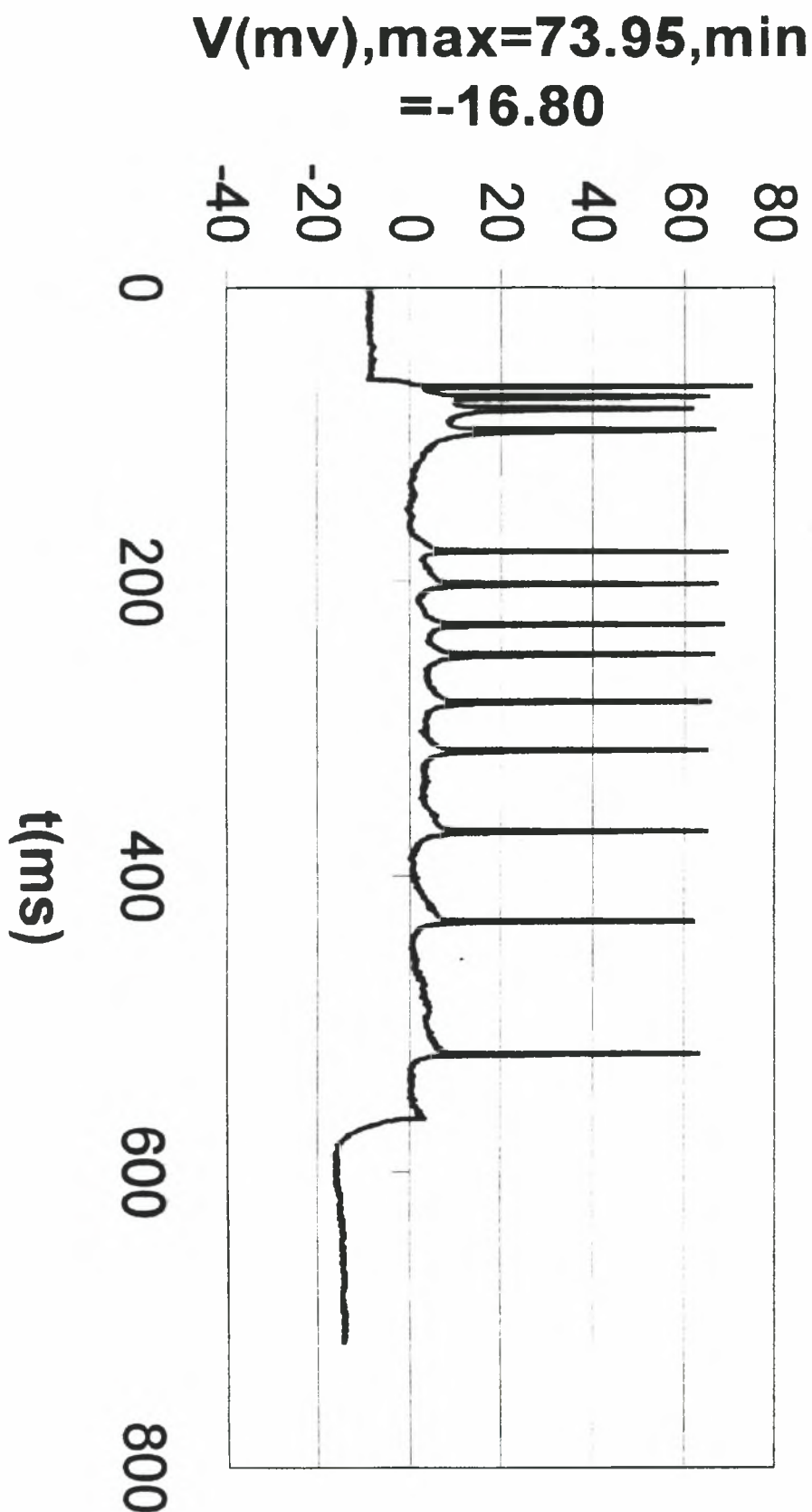


Εικόνα 14. . «Γεννήτρια» παραγωγής χρόνου παλμών πυροδότησης στους ραχιαίους νευρώνες.



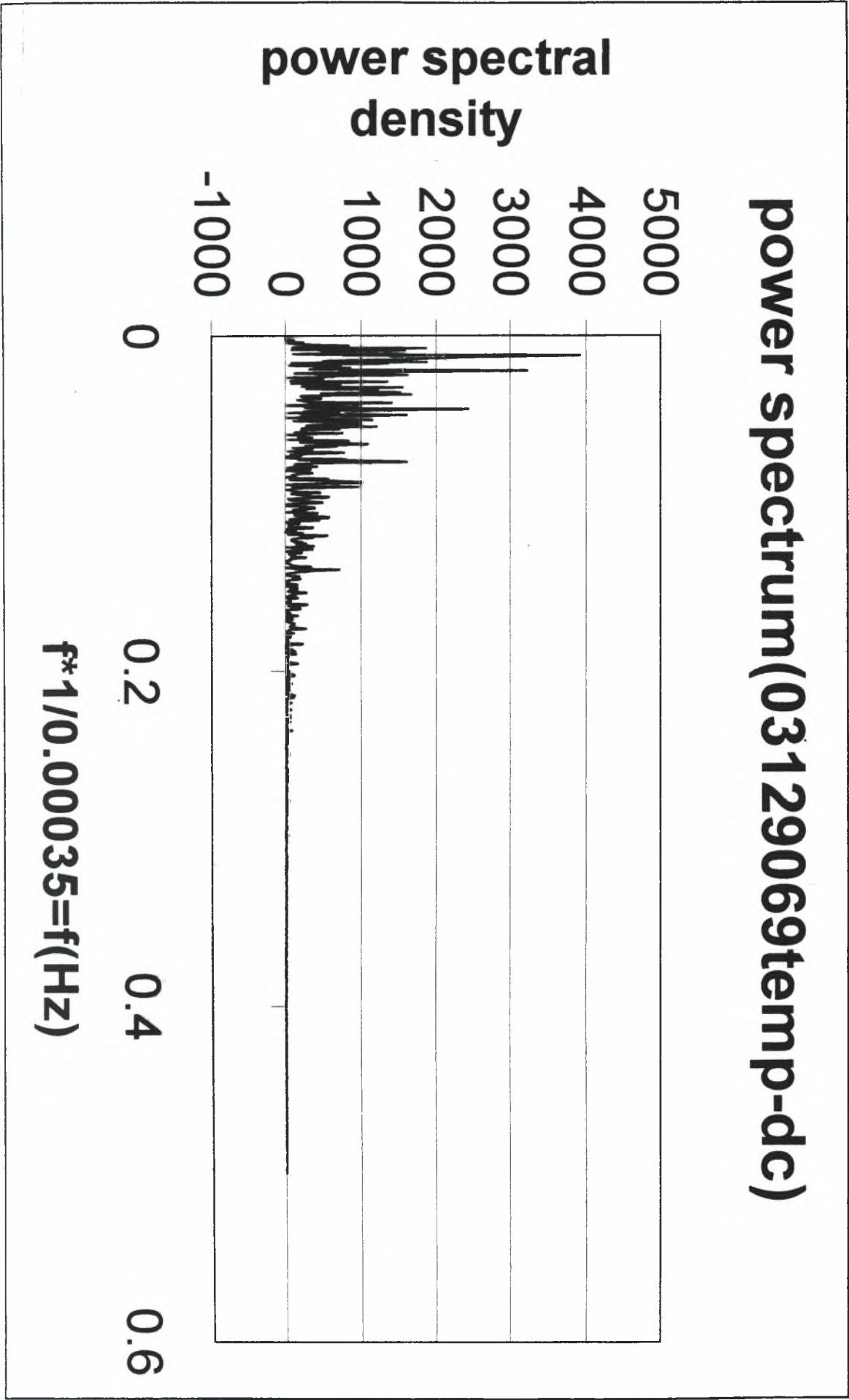
Εικόνα 15. Παράδειγμα κυματομορφής – απόκρισης κοιλιακού νευρώνα με την DC συνιστώσα.

## 03129069temp-DC



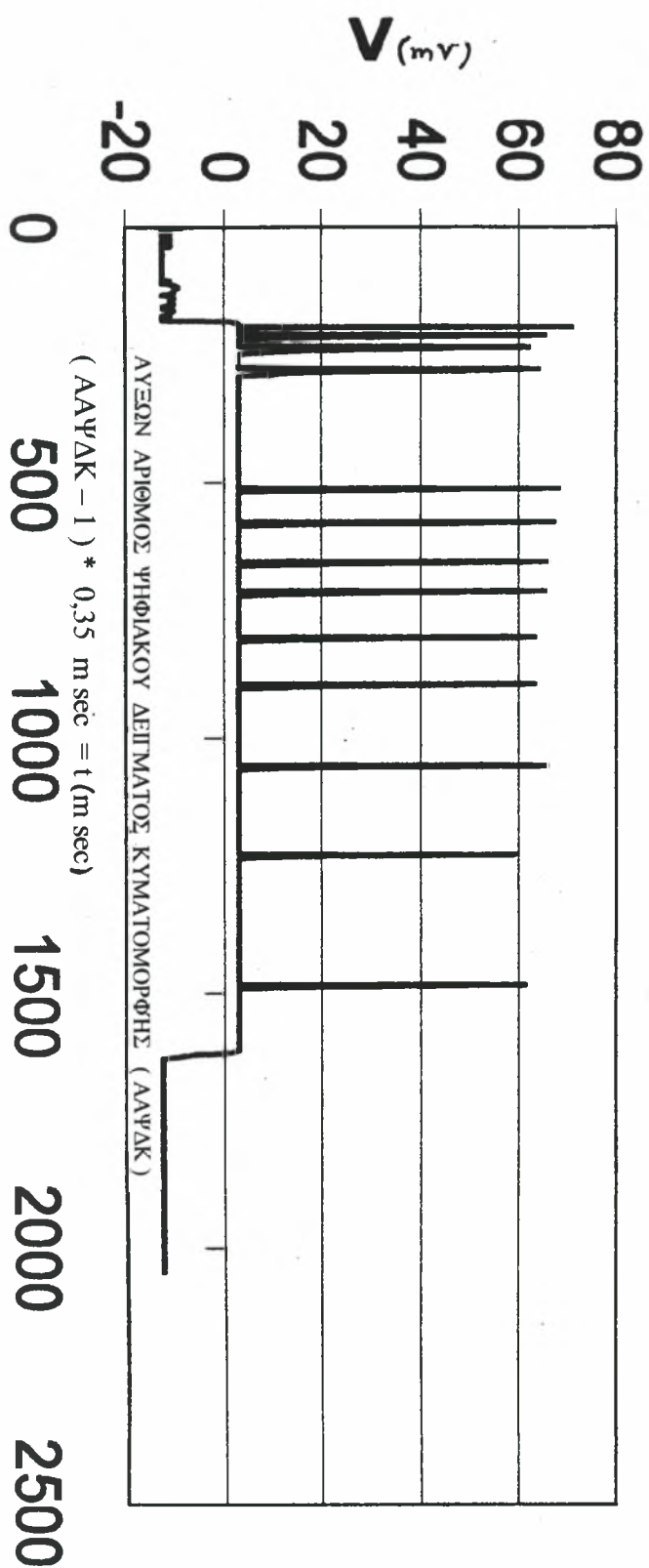
Εικόνα 16. Παράδειγμα κυματομορφής – απόκρισης κοιλιακού νευρώνα χωρίς την DC συνιστώσα.

Εικόνα 17. Παράδειγμα φασματικής πυκνότητας ισχύος κολυμακού νευρώνα μετά την προσθήκη band pass FIR φίλτρου ( ζωνοπερατό φίλτρο : 1,1429 έως 1428,57Hz).Είναι φανερό η διαφορά ως προς τις Ισχύεις στους δυο τύπους νευρώνων (εικ.10 και 17)

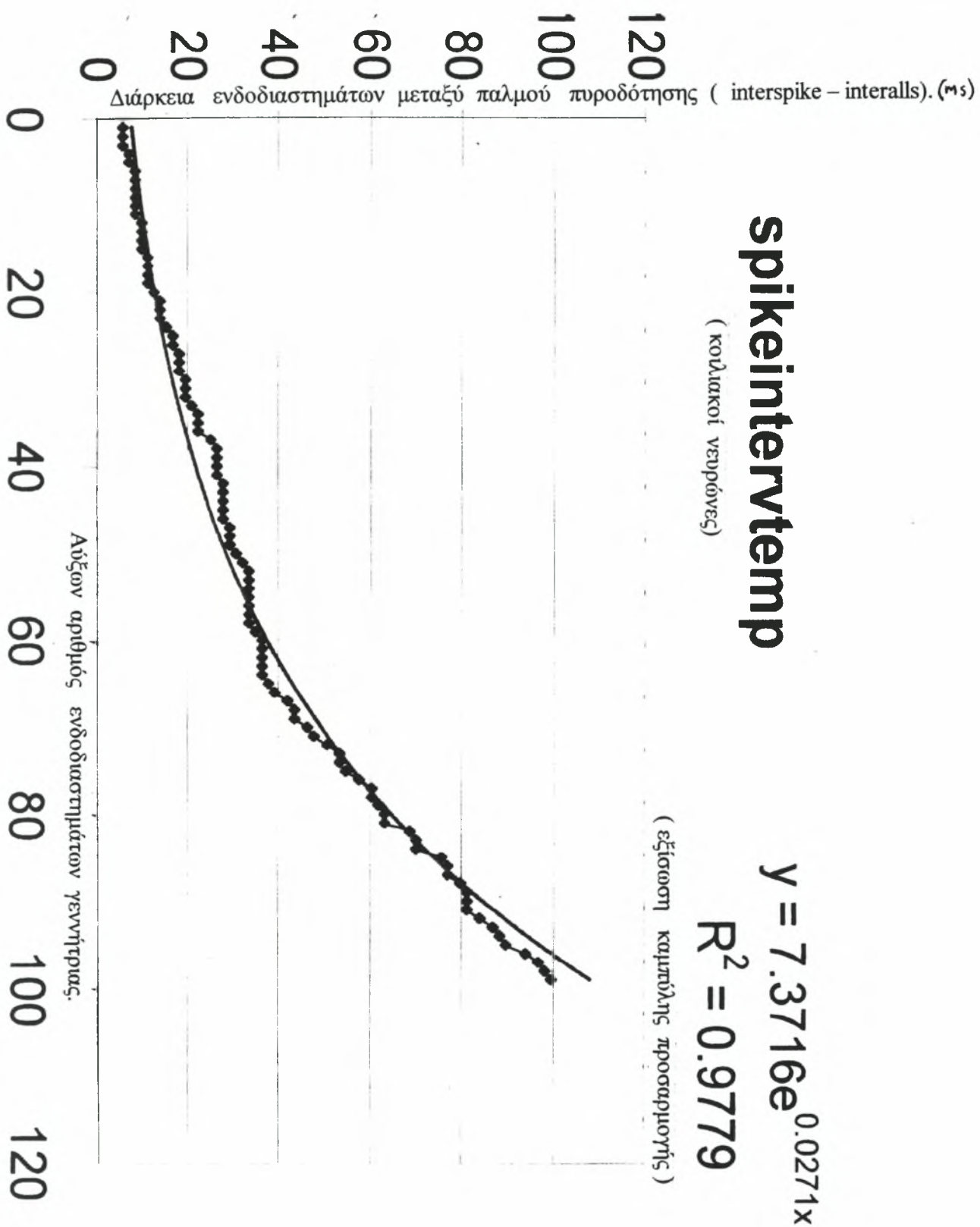




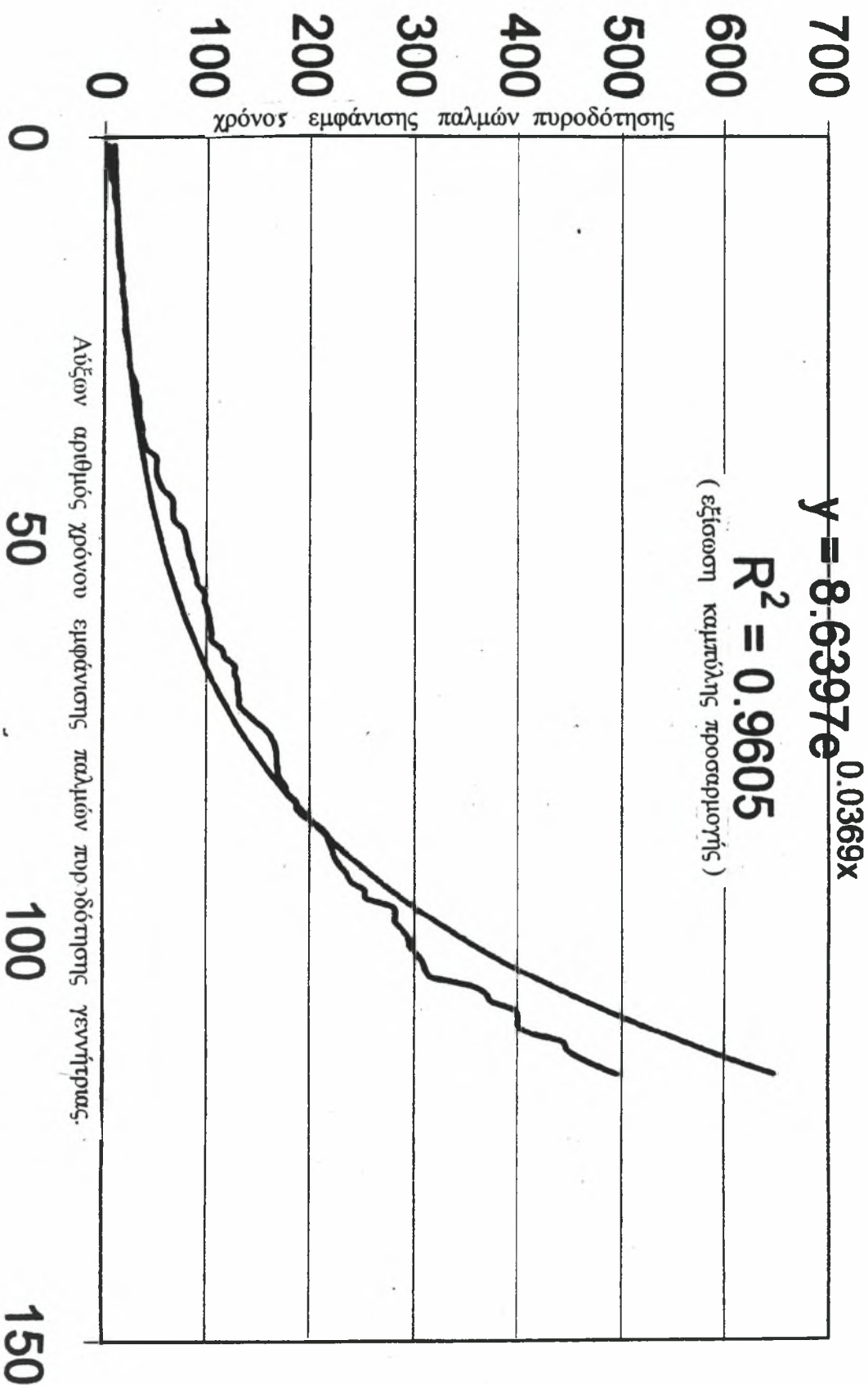
## SNR(03129069temp-DC)



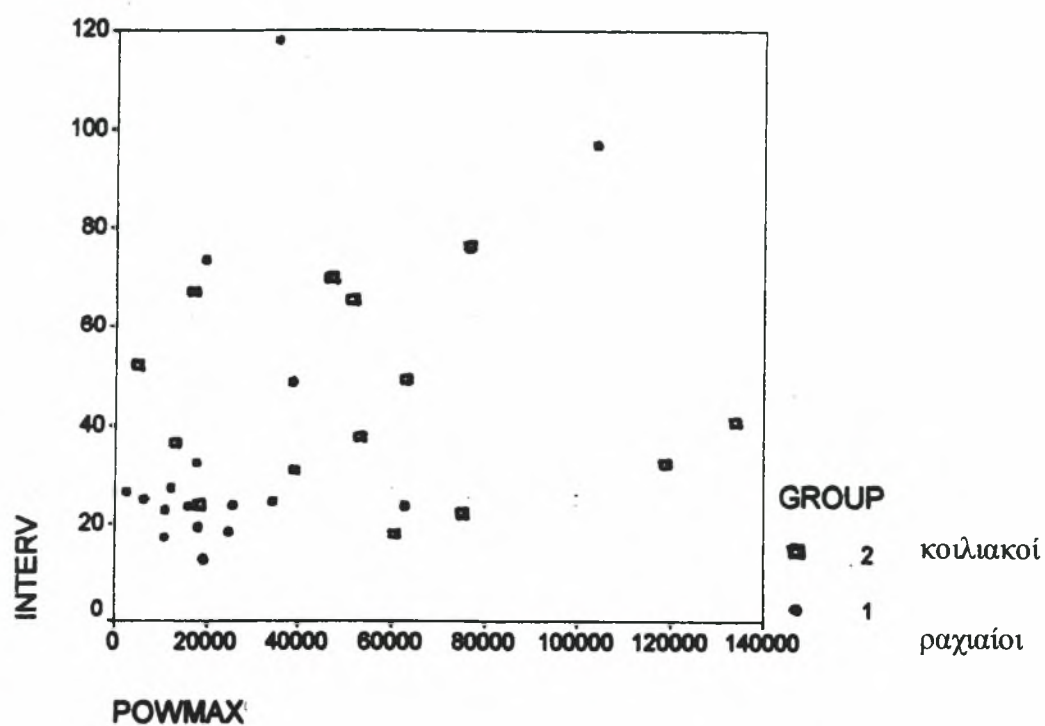
Εικόνα 18. Παράδειγμα κυματομορφής – απόκρισης κοιλιακού νευρώνα μετά την προσθήκη φίλτρου SNR ( Simple noise reduction ) κατά του θορύβου σήματος. Φαίνονται καθαρά τα δυναμικά πυροδότησης.



Εικόνα 19. «Γεννήτρια» παραγωγής ενδοδιαστημάτων παλμών πυροδότησης (interspike – interalls ) στους κοιλιακούς νευρώνες.



Εικόνα 20. «Γεννήτρια» παραγωγής "χρόνου εμφάνισης παλμών πυροδότησης" στους κοιλιακούς νευρώνες.



Εικόνα 21. Διάγραμμα σκέδασης (Scatter plot) ως προς τις παραμέτρους POWMAX – INTERV των ραχιαίων (●) και κοιλιακών νευρώνων (□).

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη αυτή, φαίνεται να υπάρχει διαφορά στους δυο πληθυσμούς νευρώνων ( ραχιαίους και κοιλιακούς ) ως προς τις παραμέτρους που ελέγχθηκαν. Οι κυματομορφές που αναλύθηκαν στο πεδίο του χρόνου και της συχνότητας, λήφθηκαν με ενδοκυττάρια καταγραφή καθήλωσης ρεύματος, μετά από διέγερση με ενδοκυττάρια έγχυση ορθογωνίου παλμού διάρκειας 500ms και πλάτους 0,4 nA, των CA1 πυραμιδικών κυττάρων ( ραχιαίων και κοιλιακών ) του υπόκαμπου αρουραίου. Παρόμοια καταγραφή κυματομορφών, από ό,τι γνωρίζουμε δεν πραγματοποιήθηκε ( συνήθως οι ενδοκυττάρια καταγραφές αφορούν σε μετασυναπτικά εκπολωτικά δυναμικά μετά από διέγερση των παράπλευρων ινών του Schaffer ). [ 74 , 75 , 94 ].

Μερικές από τις παραμέτρους που ελέγχθηκαν, εμφανίζουν διαφορά στους δυο πληθυσμούς, και αυτό έχει κάποια φυσική - βιολογική σημασία όπως ερμηνεύεται πιο κάτω :

1. Η παράμετρος ABSIVOL ( απόλυτο ολοκλήρωμα της καμπύλης απόκρισης κάθε νευρώνα ) παρουσίασε διαφορά στις δυο ομάδες, μόνον για τις κυματομορφές των 2048 δειγμάτων ( εύρους 540 ms. ), ενώ για τις κυματομορφές των 1433 δειγμάτων ( εύρους 500 ms όση η διάρκεια του ορθογωνίου παλμού διέγερσης ) η παράμετρος βρέθηκε να έχει ίδιους πληθυσμιακούς μέσους ( t - test λόγω κανονικότητας της κατανομής ). Αυτό συνεπάγεται τα ακόλουθα ( για την β περίπτωση ) : το ρεύμα  $i = dQ / dt$ . Άρα  $dQ = i dt$  και συνεπώς  $Q = \int_0^{500ms} i dt$  = σταθερό. Διότι το ρεύμα  $i$  καθήλωσης στο κύτταρο είναι σταθερό, καθώς και το χρονικό διάστημα εφαρμογής του ( 500 ms ). Αλλά  $dQ / dt = i = V(t) / R(t)$ . συνεπώς  $Q = \int_0^{500ms} V(t) \cdot dt / R(t)$ . (1). Εφόσον όμως με η στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι η παράμετρος ABSIVOL ( για 1433 δείγματα ) είναι ίδια στους ίδιους πληθυσμούς θα έπρεπε και η  $R(t)$ . =Μέση αντίσταση διαύλων της μεμβράνης να μην διαφέρει γενικά στις δυο ομάδες.
2. Η διαφορά στις παραμέτρους DURATION, INTERV, TOTAL, NOAPPR δείχνει προφανώς διαφορά στη μορφή των κυματομορφών στις δυο ομάδες νευρώνων.

3. Η διαφορά στις παραμέτρους POWMAX , POWMEAN , και ειδικά η POWABS μαρτυρά την ύπαρξη διαφοράς , στην ολική ισχύ δραστηριότητας των δυο ομάδων ( για 2048 και 1433 δείγματα ) , που σημαίνει διαφορά διεγερσιμότητας σε αυτές. ( ο δειγματικός μέσος της POWABS είναι σχεδόν διπλάσιος στους κοιλιακούς από ότι στους ραχιαίους νευρώνες. Αυτό συμφωνεί με προηγούμενα ευρήματα [ 69 , 71 , 72 , 75 , 94 ]. Όλες οι ανωτέρω διαφορές αφορούν σε επίπεδο σημαντικότητας 5%).
4. Όπως αναφέρεται στο κεφάλαιο 2, η παράμετρος λ διαφέρει και είναι μεγαλύτερη στους κοιλιακούς νευρώνες. Αυτό σημαίνει μάλλον , ευρύτερες κυματομορφές εκπόλωσης στο χρόνο , άρα πιο διεγέρσιμα κοιλιακά κύτταρα.(Αυτό φαίνεται και από τις εξισώσεις προσαρμογής, εικ.13,19 και14,20).
5. Ωστόσο ο πληθυσμιακός μέσος του ελάχιστου δυναμικού των κυματομορφών μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> ρυθής βρέθηκε ίδιος στους δυο πληθυσμούς ( t – test λόγω κανονικότητας της κατανομής ) σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την επικρατούσα αντίληψη, ότι ο υπόκαμπος διαιρείται λειτουργικά σε ραχιαίο και κοιλιακό τμήμα και ότι η ισχυρότερη διεγερσιμότητα , που παρουσιάζουν οι κοιλιακοί νευρώνες ενδεχομένως να οφείλεται σε διαφορετικές ενδογενείς ιδιότητες των μεμβρανών των δυο αυτών ομάδων νευρώνων.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. AMARAL , D.G. AND M.P. WITTER. The three dimensional organization of the hippocampal formation : A review of anatomical data. *Neuroscience*. 31 : 571 – 591 . 1989.
2. AMARAL , D.G. A golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat *Journal of Comparative Neurology*. 182 : 851 – 914 . 1978.
3. BAYER , S. Hippocampal region. In : *The rat nervous system vol 1 ; Forebrain and midbrain*. G. Paxinos , ed. New York : Academic Press , 1985. PP 335 – 352.
4. WITTER , M.P. Connectivity of rat hippocampus. In : *The hippocampus – new vistas* , Neurology and Neurobiology Vol x. V. Chan – Palay and C. Kohler , ed. New York : Alan R. Liss Inc , 1989.
5. ANDERSE , P. Organization of hippocampal neurons and their interconnections. In : *The hippocampus Vol 1*. R. L. Isaacson and K.H. Pribram , ed. New York : Plenum Press , 1975 PP 155 – 175.
6. SWANSON , L.W. The anatomical organization of septo – hippocampal projections : Functions of the septo – hippocampal system. In : *Ciba Foundation Symposium 58*. Amsterdam : Elsevier Press , 1978 , PP 25 – 48.
7. SWANSON , L.W. Normal hippocampal circuitry. *Neuroscience Research Progress Bulletin*. 20 : 624 – 637 . 1982.
8. LORENTE de No , R. Studies on the structure of the cerebral cortex II , continuing of the study of the ammonic system. *Journal fur Psychology and Neurology*. 46 : 113 – 177 . 1934.
9. BLACKSTAD , T. W. Commisural connections of the hippocampal region in the rat , with special reference to their mode of termination. *Journal of Comparative Neurology*. 105 : 417 – 528 . 1956.
10. BLACKSTAD , T. W. On the termination of some afferents to the hippocampus and fascia dentate. *Acta Anatomica*. 35 : 202 – 214. 1958.

11. WILLIAMS , P. , L. BANMISTER , M. BERRY , P. COLLINS , J. DUSSEK , AND M. FERGUSON. The hippocampal formation. In : *GRAY'S anatomy 38<sup>th</sup> edition*. LONDON : Churchill Livingstone , 1995. PP1123 –1131
12. INSUASTI , R. , D.G. AMARAL , AND W.M. COWAN. The entorhinal cortex of the monkey. : *III. Subcortical afferents. J. Comp. Neurol.* 264 (3) : 396 – 408. 1987.
13. HAGLUND , L. , L.W. , SWANSON , AND C. COHLER. The projection of the supramammillary nucleus to the hippocampal gormation : An immunohistochemical and anterograde transport study with the lectin PHA – L in the rat. *J. COMP. Neurol.* 229 (2) : 171 – 85. 1984.
14. RISOLD , P.Y. , AND L.W. , SWANSON. Structural evidence from functional domains in the rat hippocampus. *Science* 272 : 1484 – 8. 1996
15. Convergence of information to the medial temporal lobe and clinical correlations. <http://www.medinto.ult.edu/Year2/neuro/neuroexam/mtl.html>
16. Papez Circuit. .  
<http://www.medinto.ult.edu/Year2/neuro/neuroexam/VTI612.html>
17. MRC – Cooperative on Neuronal plasticity , Learning and Memory.  
<http://www.ct.ac.uk./plasticity/recog.html>
18. SCOVILLE . W. B. The limbic lobe in man. *Journal of Neurosurgery.* 11 : 64 – 66. 1954
19. MILNET , B. Disorders of learning and memory after temporal lobe lessons in man. *Clinical Neurosurgery.* 19 : 421 – 446 . 1972
20. CORKIN , S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy : *Clinical course and experiment findings in H.M. Seminars in Neurology.* 4 : 249 – 259. 1984.
21. CORKIN , S. Tactually - guided maze learning in man : effects on unilateral cortical excisions and bilateral hippocampal lessons. *Neuropsychologia.* 3 : 339 – 351. 1965.
22. CORKIN , S. Acquisitin of motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia.* 6 : 255 – 265. 1968
23. ZOLA – MORGAN , S. , AND L.R. SQUIRE. Medical temporal lessons in monkeys impair memory in a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behavioral Neuroscience* 100 : 165 – 170. 1985.

24. HOREL , J. Some comments on the special cognitive function claimed for the hippocampus. *Cortex* 30 : 269 – 280. 1994
25. GOL , A.M. , AND G. M. FAIBISH. Effects of human hippocampal ablation. *J Neurosurgery* 26: 390 – 398. 1967
26. GLASER , G.H. Treatment of intractable temporal lobe – limbic epilepsy by temporal lobectomy. *Annals of Neurology*. 455 – 459. 1980
27. ZOLA – MORGAN , S. , AND L.R. SQUIRE AND D,G. AMARAL Lessons of amygdala that spare the adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience* 9 : 1922 – 1936. 1989a
28. ZOLA – MORGAN , S. , AND L.R. SQUIRE AND D,G. AMARAL AND N. SUZUKI. Lessons of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience* 9: 4355 – 4370 1986b
29. PETRI , H.L. AND M. MISHKIN. Behaviorism cognitivism and the neuropsychology of memory. *American Scientist* 82 : 30 – 37. 1994
30. COHEN , N. J. AND H. EICHENBAUM. Memory Amnesia and Hippocampal system. MIT Press. Cambridge 1993
31. PACHARD , M.G. , R. HIRSH , AND N.M. WHITE. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks : evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience* 9 : 1465 – 1472 . 1989.
32. McDONALD , R.J. AND N.M. WHITE. Hippocampal and non – hippocampal contributions to place learning in rats. *Behavioral Neuroscience* 109 : 579 – 593. 1995b
33. BLISS , T.V. , T. LOMO. Long- Lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. PHYSIOL* 232 (2) : 331 – 51 . 1973.
34. ALCON, D.L. Memory storage and neural systems. *Sci. Am.* 261 (1) : 42 – 50 . 1989.
35. ALCON, D.L. , D,G. AMARAL , M.F. BEAR , T.J. CAREN , N.J. COHEN , J.F. DISTERHOFT , H. EICHENBAUM , S. GOLSKI , AND L.K. GORMAN. Learning and memory. FESN Study Group. *Brain Res Rev.* 16 (2) : 193 – 200. 1991 Review.

36. BLISS , T.V. , AND G.L. COLLINGRIDGE. A synaptic model of memory long - term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 361 (6407) : 31 – 9 . 1993
37. STAUBLI , V. G. IVY , AND G. LYNCH. Hippocampal denervation causes rapid forgetting of olfactory information in rats. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*. 81 (18) : 5885 – 7. 1984.
38. ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ , ΣΤ. Ψυχιατρική και ποιμαντική ψυχιατρική. Θεσσαλονίκη , εκδόσεις Π. Πουρναρά , 1986.
39. The temporal lobe & Limbic system.  
<http://spinwarp.ucsd.edu/NeuroWeb/text-800epi.html>
40. PRINCE , D. Module II. Epilepsy , Neurology 205 , Clinical Neuroscience , Fall Quarter , 2000 – 2001  
[http://tonto.stanford.edu/vhuguenar/205/modul\\_ii.html](http://tonto.stanford.edu/vhuguenar/205/modul_ii.html)
41. PAPATHEODOROPOULOS , C. , AND G. KOSTOPOULOS. Decreased ability of rat temporal hippocampal CA1 region to produce long – term potentiation. *Neuroscience letters* 279 (2000) : 177 – 180. 1999.
42. SHIN , C. , AND J.O. MCNAMARA. Mechanism of epilepsy. *Annu Rev Med* 45 : 379 – 89. 1994.
43. XIONG , Z. Q. , AND J.L. STRNGER. Astrocyte regulation of the recovery of extracellular potassium after seizures in vivo. *Eur. J. Neurosci* 11 : 1667 – 1684. 1999.
44. DURING , M.J. , K.M. RYDER , AND B.D. SPENGER. Hippocampal GABA transporter in temporal lobe epilepsy. *Nature* 376 ( 6536) : 122 – 5. 1995.
45. ΠΑΝΑΣ , Σ. Ανάλυση στοχαστικών σημάτων. Θεσσαλονίκη : Υπηρεσία Δημοσιευμάτων ΑΠΘ , 1986.
46. SCHWARTZ , M. AND L. SHAN. Signal processing : Discrete spectral analysis Detection and estimation. *New York : Mc Graw – Hill* , 1975.
47. SHANMUGAM , K. Ψηφιακά και αναλογικά συστήματα επικοινωνίας. Αθήνα : έκδοση , Γ. Πνευματικού.
48. ΤΣΑΝΤΑΣ , Ν. Χ. ΜΩΥΣΙΑΔΗΣ , Ν. ΜΠΑΓΙΑΤΗΣ , ΚΑΙ Θ. ΧΑΝΤΖΗΠΑΝΤΕΛΗΣ. Ανάλυση δεδομένων με τη βοήθεια στατιστικών πακέτων : SPCS , EXCEL , S – PLUS. Θεσσαλονίκη : εκδόσεις ΖΗΤΗ , 1999.

49. Kolmogorov – Smirnov test <http://www.physics.csbsju.edu/stats/ks-test.html>
50. Mann – Whitney test <http://www.texasott.com/winkmann.html>
51. SQUIRE , L.R. AND C.B. CARE. The hippocampus memory and space hippocampus. *1 (3) : 269 – 71. 1991.*
52. MOSER , M.B. , AND E.I. MOSER. Functional differantation in the hippocampus. *Hippocampus 8 (6) : 608 – 619. 1998.*
53. JUNG , M.W. , S.I. , WIENER , AND B.L. McNAUGHTON. Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *J. Neurosci. 14 (12) : 7347 – 7356. 1994*
54. KOHLER , C. , L.W. SWANSON , L. HAGLUND , AND J.Y. WU. The cyto – architecture , histochemistry , and prozection of the tuber mammilary nucleus in the rat. *Neuroscience 16 (1) 85 – 110. 1985*
55. FANSELON , M.S. AND J.E. LEDOUX. Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the baso lateral amygdala. *Neuron. 23 : 229 – 232. 1999.*
56. FENDT , M. AND FANSELON , M.S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci. Biobihav. Rev. 23 : 743 – 760. 1999.*
57. CAHILL , L. , N.M. WEINBERGER , B. ROOZENAAL , AND J.M. McGAUCH. Is the amygdala a locus of conditioned fear? Some questions and caveats. *Neuron. 23 : 227 – 228. 1999.*
58. PITKANEN , A. , M. PIKKARAINEN , N. NURMINEN , AND A. YLINEN. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation , perirchinal cortex and postrhinal cortex in rats. *A review. Ann. NY Acad. Sci. 911 : 369 – 391. 2000.*
59. GROENEWEGEN , H.J. E. VERMENLEN - VAN DER ZEE , A. KORTSCHOT AND M.P. WITTER. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat : study using anterograde transport of phaseolus vulgaris - leuciagglutinin. *Neuroscience 23 : 103 – 120. 1987.*
60. SWANSON , L.W. AND W.M. COWAN. An autobiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J. COMP. Meurol. 172 : 49 – 84. 1977.*

61. MAVEN , S. , M.S. FANSELON. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J. Neurosci.* 15 : 7548 – 7564. 1995.
62. BARDGETT , M.E. , AND J.D. HENRY. Locomotor activity and accumbens for expression driven by ventral hippocampal stimulation require D1 and D2 receptors. *Neuroscience* 94 : 59 – 70. 1999.
63. BAST , T. , W. N. ZHANG , AND J. FELDON. Hyperactivity , decreased startle reactivity and disrupted prepulse inhibition following disinhibition of the rat ventral hippocampus in the GABA<sub>A</sub> receptor antagonism picrotoxin. *Psychopharmacology ( in press )*.
64. ALESCIO – LAUTIER , B. , V. PABAN , AND B. SOUMIREU – MOURAT. Neuromodulations of memory in the hippocampus by vasopressin. *Eur. J. Pharmacol.* 405 ( 1-3 ) : 63 – 72. 2000.
65. PAPATHEODOROPOULOS , C. AND G. KOSTOPOULOS. Dorsal – ventral differentiation of short – term synaptic plasticity rat CA1 hippocampal region. *Neurosci. Lett* 286 (1) : 57 – 60. 2000.
66. BECKER , A. , KLETZEL , AND G. GRECKSCH. Kindling of the dorsal and the ventral hippocampus : effects on learning performance in rats. *Physiol. Behav.* 62 ( 6 ) : 1265 – 71. 1997.
67. IZAKI , Y. , M. TAKITA , AND M. NOMURA. Comparative induction of long – term depression between dorsal and ventral hippocampal CA1 in the anesthetized rat. *Neurosci. Lett.* 294 ( 3 ) : 171 – 4. 2000.
68. LEE , P.H. , C.N. XIE , D.V. LEWIS , W. A. WILSON , C.L. MITCHELL AND J.S. HONG. Opioid - induced epileptiform bursting in hippocampal slices : higher susceptibility in ventral than dorsal hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253 : 545 – 551. 1990
69. HAAS , H.L. , AND J.G.R. JEFFERYS. Low calcium field burst discharges of CA1 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. *J. Physiol. ( Lond.)* 354 : 185 – 201 . 1984
70. JEFFERYS , J.G.R. Non synaptic modulation of neuronal activity in the brain : electric currents and extracellular ions. *Physiol. Rev.* 75 : 689 – 723. 1995.



71. JEFFERYS, J.G.R. AND H.L. HAAS . Synchronized bursting of CA1 pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 300 : 448 – 450 . 1982.
72. TAYLOR , C.P. AND F.E. DUBEK. Synchronous neural after discharges in rat hippocampal slices without active Chemical synapses. *Science* 218 : 810 – 812. 1982
73. JENSEN , M.S. AND Y. YAARI . The relationship between interictal and ictal paroxysms in an in vitro model of total hippocampal epilepsy. *Ann. Neurol.* 24 : 591 – 598 . 1998.
74. TRAYNELIS , S.F. AND R. DINGLEDINE. Potassium - induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J. Neurophysiol.* 59 : 259 – 276. 1988.
75. PAPTAEODORPOULOS , C. , C. KOUTSONA , AND E. ASPRODINI. Comparison of neuronal excitability and synaptic inhibition between dorsal and ventral rat hippocampus : *An in vitro intracellular study.* ( in press)
76. GREEN , J.D. The hippocampus , *Physiol. Rev.* 44 ( 1964 ) 561 – 608
77. MARTENS , U. , B. CAPITO , AND A. WREE. Septotemporal distribution of [3H] MK – 801 , [3H] AMPA and [3H] kainite binding sites in the rat hippocampus. *Anat. Embryol. ( Beve )* 198 ( 1998 ) 195 – 204.
78. REID , I.C. , AND C.A. STEWART. Seizures , memory and synaptic plasticity seizure. 6 : 351 – 359. 1997.
79. BORCK , C. , AND J.D. JEFFERYS. Seizure – like events in disinhibited ventral slices of adult rat , hippocampus. *J. Neurophysiol.* 82 : 2130 – 2142. 1999.
80. BRAGDON , A.C. , D. M. TAYLOR , AND W.A. WILSDON. Potassium – induced epilepti - form activity in area CA3 varies markedly along septotemporal axis of the rat hippocampus. *Brain Res.* 378 : 169 – 173. 1986.
81. ELUL , R. Regional differences in the hippocampus of the rat. I. Specific discharge patterns of the dorsal and the ventral hippocampus and their generalized seizures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 16 : 470 – 488 . 1964.

82. GILBERT , M. , R.J. RACINE , AND G.K. SWMITH. Epileptiform burst responses in ventral vs dorsal hippocampal gyrus. *Brain Res.* 361: 389 – 391. 1985.
83. RACINE , R. , P.A. ROSE AND W.M. BURNHAM. Alter discharge thresholds and kindling rates in dorsal and ventral hippocampus and dentate gyrus. *Can. J. Neurol. Sci.* 4 : 273 – 278. 1977.
84. ONODERA , H. , G. SATO , AND K. KOGURE. Quantitative autoradiographic analysis of muscarinic cholinergic and adenosine A1 binding sites after transient forebrain ischemia in the gerbil. *Brain Res.* 415 : 309 – 322. 1987.
85. STORM – MATHISEN , J. , Localization of transmitter candidates in the brain : the hippocampal formation as a model. *Prog. Neurol.* 8 : 119 – 181. 1977.
86. COOPER , J.R. , F.E. BLOOM , AND R.H. ROTH. Οι βιοχημικές βάσεις της Νευροφαρμακολογίας. Αθήνα, εκδόσεις ένναλμα, 1996.
87. KANDEL , E.R. , J.H. SCHWARTZ , AND T.M. JESSEL. Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά. Ηράκλειο : Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης , 1999.
88. PAPOULIS , A. Πιθανότητες τυχαίες μεταβλητές και στοχαστικές διαδικασίες , 3<sup>η</sup> έκδοση . Θεσσαλονίκη : Εκδόσεις Α. Τζιόλα Ε , 1994.
89. BANKS , M.I. , A. WHITE AND R. PEARSE. Interaction between distinct GABA<sub>A</sub> circuits in hippocampus. *Neuron.* 25 : 449 – 457. 2000.
90. WHITE J. A. , M.I BANKS , R. A. PEARSE. AND N.J. KOPELL. Networks of interneurons with fast and slow GABA<sub>A</sub> kinetics provide substrate for mixes gamma – theta rhythm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97 ( 14 ) : 8128 – 33. 2000.
91. KAILA , K. , K. LAMSA , S. SMIRNOV , T. TAIRA , J. VOIPIO. Long – lasting GABA – mediated depolarization evoked by high frequency stimulations in pyramidal neurons of rat hippocampal slices is attributable to a network – driven bicarbonate – dependant K<sup>+</sup> transient. *J. Neurosci.* 17 ( 20 ) : 7662 – 72. 1997.
92. LAMBERT , N. AND L. GROVER. The mechanism of biphasic GABA responses. *Science* 269 ( 226 ) : 928 – 19. 1995

93. STALEY , K.J. , B.I. SOLDÓ , AND W.R. PROCTOR. Ionic mechanism of neuronal excitation GABA<sub>A</sub> receptors. *Science* 269 ( 5226 ) : 928 – 9. 1995.
94. BORK , C. AND J. JEFFERYS. Seizure - like events in disinhibited ventral slices of adult rat hippocampus. *Neurophysiol.* 82 ( 5 ) : 2130 – 2142, 1999.
95. MATHEW , I. BANKS , Li. Tong – Bin , AND R.A. PEARCE. The synaptic basis of GABA<sub>slow</sub> . *J. Neuroscience.* 18 ( 4 ) 1305 – 1317. 1998.
96. Excitation driven by inhibitory interneurons : role in hippocampal plasticity and development.  
<http://www.bicenter.helsinki.fi/bi/hippocampal/excitation.html>
97. NARAHASHI, T. Ion channels 3. New York: Plenum Press, 1992.
98. GABA-Inhibition in hippocampus.  
[http://caribou.cc.trincoll.edu/depts engr eplab/slide\\_shows.htm](http://caribou.cc.trincoll.edu/depts engr eplab/slide_shows.htm)



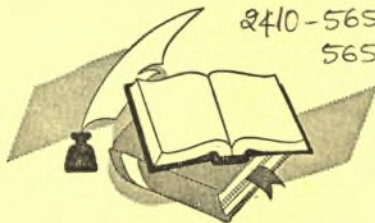
ΛΗΞΗ	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΔΑΝΕΙΖΟΜΕΝΟΥ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

~~Τηλ.: 74.760-61~~ 14712Α

2410-565077

565078



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000057238